P. Ionescu Stoian
E. Savopol, Elena Georgescu

medicamente injectabile și colire

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

615.7
J-68

P. Ionescu Stoian, E. Savopol, Elena Georgescu

medicamente injectabile și colire

BIBLIOTECA MUNICIPALĂ IAȘI

258.526

EDITURA MEDICALĂ
București, 1970

Scanned with OKEN Scanner

Sumar

Partea întîi

Pag.

Medicamente injectabile 7

I. Introducere 7
II. Generalităţi 8
Avantajele şi dezavantajele medicamentelor injectabile 9
III. Materii prime şi recipiente 12
1. Substanţe active 12
2. Solvenţi 13
3. Recipiente 16
IV. Prepararea medicamentelor injectabile 25
1. Prepararea soluţiilor şi a suspensiilor 26
2. Pregătirea fiolelor 40
3. Umplerea fiolelor 47
4. Închiderea fiolelor 50
5. Sterilizarea 52
6. Controlul ogranoleptic 74
7. Ambalarea 77

Exemple de soluţii şi suspensii injectabile. 78

Perfuzii 144

1. Perfuzii cu electroliţi 146
2. Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic 157
3. Perfuzii cu substanţe energetice 167
4. Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant 174
5. Perfuzii de soluţii coloidale înlocuitoare de plasmă 182
6. Perfuzii medicamentoase 187

Partea a doua

Medicamente oftalmice 201

I. Introducere 201
II. Prepararea soluţiilor oftalmice 210
1. Materii prime 210
2. Izotonizarea 213

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

3. Reglarea pH-ului soluţiilor oftalmice. Izohidria 250
4. Viscozitatea soluţiilor oftalmice 268
5. Filtrarea soluţiilor oftalmice 272
6. Sterilizarea soluţiilor oftalmice 273
7. Antibiotice 285
III. Soluţii oftalmice uleioase 288
IV. Suspensii apoase 290
V. Ambalarea soluţiilor oftalmice 292
VI. Lamele oftalmice 295

Exemple de soluţii oftalmice 297

Soluţii oftalmice 301
Bibliografie 328

Medicamente injectabile

I. Introducere

Numărul medicamentelor injectabile a crescut în ultimele decenii. Această creştere se datoreşte apariţiei chimioterapicelor şi antibioticelor, a hormonilor, anestezicelor şi a medicamentelor folosite în reanimare.

Primele încercări datează din secolul al XVII-lea, cînd Sir Christopher Wren (1632—1723) a avut ideea să administreze intravenos, la cîine, vin şi bere, iar mai tîrziu o soluţie călduţă de opiu.

În aceeaşi perioadă, Thimothy Clark s-a făcut cunoscut prin administrarea în circuitul sanguin uman a mai multor produse, ca: apă, bere, sînge, lapte, ser, bulion de carne, vin sau alcool.

Johan Daniel Major (1634—1693) s-a impus prin lucrarea sa *De chirurgia infusoria*, ca şi prin folosirea unei seringi de argint gradată, pentru a măsura volumul de lichid injectat.

În lucrarea lui, Michael Ettmüller (1644—1683) a încercat să dea o bază ştiinţifică acestei noi metode. Acesta preconiza folosirea injecţiilor ori de cîte ori se presupunea că medicamentul poate suferi modificări în tractul gastrointestinal, ca şi în bolile însoţite de febră, în epilepsie, tulburări nervoase, sifilis, artrită şi apoplexie.

N-au întîrziat să apară inconvenientele acestei metode, descriindu-se embolia grăsoasă, după o administrare de ulei de măsline, moartea produsă prin injectare de aer, ca şi trombozele la administrare intravenoasă de acizi.

Un secol mai tîrziu au loc descoperiri în domeniul chimiei, al fiziologiei, al biochimiei, care au impulsionat terapeutica bazată pe injecţii intravenoase. La 10.VII.1881, Albert Siegmund Landerer a administrat prima dată soluţie de clorură de sodiu 0,9% şi a reuşit să menţină circulaţia sanguină la un bătrîn supus unei amputări de gambă. Ulterior

Scanned with OKEN Scanner

s-au adăugat soluţiei saline şi unele medicamente ale timpului, ca : adrenalină, ergotină, chinină, sublimat şi altele.

Francis Rynd, în 1844, şi Alexander Wood mai tîrziu au administrat unele medicamente pentru prima dată pe cale subcutanată.

În perioadele arătate s-au făcut de asemenea eforturi de a se ameliora instrumentele cu care se administrau medicamentele injectabile. Prima seringă care a corespuns acestor cerinţe a fost inventată de Charles Gabriel Pravaz, în anul 1853, care a fost ulterior perfecţionată de Wood, Luer şi alţii.

În 1904, Casa „Dewitt şi Herz" din Berlin a realizat seringa „Record", care este utilizată şi astăzi.

La impulsionarea medicamentelor injectabile a contribuit şi descoperirea fiolelor de către farmacistul Limousin (1886), care au fost perfecţionate în anii următori. În anul 1920 s-au introdus în laboratoarele industriale şi flacoanele multidoze pentru condiţionarea unor preparate injectabile, cum este soluţia de insulină.

Unele substanţe medicamentoase nu sînt stabile în mediu apos şi, în consecinţă, nu s-au putut condiţiona multă vreme sub formă de preparate injectabile. În ultimele decenii, aceste greutăţi au fost învinse prin condiţionarea lor în fiole sub formă de pulbere liofilizată sau atomizată, ceea ce a contribuit la creşterea numărului de preparate injectabile (1).

II. Generalităţi

Medicamentele injectabile sînt definite de *F.R. VIII* astfel : „Medicamentele injectabile sînt preparate sterile, destinate administrării parenterale, eliberate în fiole sau flacoane".

Medicamentele injectabile sînt oficializate pentru prima dată în anul 1925, în *F.R. IV*, care prevedea serul fiziologic şi serul gelatinos. În ediţiile următoare ale farmacopeei s-a prevăzut şi un capitol cu generalităţi *injectabilia*, iar numărul preparatelor injectabile oficinale a crescut.

Medicamentele injectabile se mai numesc preparate parenterale, denumire care derivă de la *par enteron* (în afară de intestin). Deşi există şi alte căi de administrare „în afara intestinului", cum este calea mucoaselor (vaginală, uretrală, rectală, nazală), totuşi, prin preparate parenterale, în general, se înţeleg numai medicamentele administrate cu ajutorul seringii.

În alegerea căii de administrare parenterale sau orale trebuie ţinut seama de o serie de factori.

În general, calea de administrare se alege în raport cu efectul terapeutic urmărit : un efect prompt în cazul preparatelor injectabile sau un efect mai lent în cazul celei orale.

Pentru ca o substanţă să poată acţiona asupra organismului, ea trebuie să fie absorbită, apoi dispersată, prin intermediul sîngelui în tot organismul. Absorbţia prin mucoasa aparatului digestiv se face lent şi necesită un anumit timp ca medicamentul să poată străbate tractul gas-

Scanned with OKEN Scanner

trointestinal. De aceea, acţiunea medicamentului începe să se exercite la un anumit interval de timp de la ingestie, care este în funcţie de particularitatea medicamentului de a se absorbi mai repede sau mai încet prin mucoasa gastrică sau de a fi absorbit numai de cea intestinală.

Sub acest raport, medicamentele injectabile oferă avantajul de *a acţiona imediat*. Efectul unui medicament injectat intramuscular se instalează după cîteva minute de la administrare, iar intravenos numai în cîteva secunde.

Dependent de calea de administrare, aceeaşi substanţă medicamentoasă poate avea efecte diferite. Astfel, sulfatul de magneziu acţionează diferit; ca purgativ pe cale orală sau antispastic pe cale parenterală. Trebuie menţionat că preparatele injectabile acţionează diferit, după locul de administrare (de exemplu, clorhidratul de procaină injectat intramuscular are acţiune anestezică locală, în injecţii intravenoase are acţiune slab analgezică, iar pe cale intrarahidiană se obţine o anestezie lombară).

Alegerea căii de administrare se face şi în funcţie de toleranţa preparatelor (polimixina sau neomicina, deşi dau rezultate foarte bune în unele infecţii, prezintă riscuri mari pentru bolnavi în administrarea parenterală). De aceea, aceste antibiotice se folosesc astăzi pe cale orală şi în mod cu totul excepţional pe cale parenterală.

Avantajele şi dezavantajele medicamentelor injectabile

Calea parenterală prezintă o serie de avantaje faţă de cea orală, ceea ce a contribuit la extinderea acesteia.

În administrarea orală, medicamentele nu sînt absorbite în totalitate, intervenind acţiunea selectivă a mucoaselor, o parte fiind eliminate prin fecale.

În administrarea parenterală, aceste neajunsuri sînt evitate, medicamentul fiind absorbit în totalitate.

Calea parenterală face posibilă administrarea acelor medicamente care la administrarea orală sînt inactivate de ficat.

Astfel, hormonii steroizi sexuali naturali, progesterona, estradiolul şi testosterona nu sînt activi pe cale orală, deoarece suferă o serie de transformări la nivelul ficatului.

Progesterona este metabolizată în pregnandiol şi pregnenolonă, estradiolul este esterificat cu acid glicuronic sau sulfuric, testosterona este transformată în androsteronă (cu acţiune androgenă de 10 ori mai mică) şi în alţi steroizi inactivi.

Tot aşa, medicamentele cu structură peptidică nu se pot administra pe cale orală, deoarece intervin enzimele tubului digestiv care le hidrolizează în acizi aminaţi, devenind astfel ineficace. Aşa, de exemplu, hormonii gonadotropi, insulina şi hormonii paratiroidieni, substanţe cu structură polipeptidică, sînt hidrolizaţi de enzimele tractului gastrointestinal, de aceea aceşti hormoni se administrează pe cale parenterală.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt exemplu îl constituie penicilina G, antibiotic care nu dă rezultate satisfăcătoare prin administrare orală, datorită acţiunii de degradare exercitată de aciditatea gastrică şi de penicilinază, o enzimă secretată de către bacteriile din tractul intestinal. Pentru a menţine integritatea acestui antibiotic ar trebui asociat cu neutralizante şi inhibitori ai penicilinazei ceea ce este dificil în practică. De aceea, penicilina amintită se administrează numai parenteral.

Novarsenobenzolii, administraţi oral, suferă oxidări, toxicitatea lor crescînd considerabil, iar acţiunea tripanocidă este diminuată.

Clorhidratul de acetilcolină în mediul intestinal apos este hidrolizat în acid acetic şi clorhidrat de colină, produşi lipsiţi de eficacitate.

Unele medicamente administrate pe cale orală pot da naştere la efecte secundare, ceea ce se evită prin administrarea parenterală. Aşa se evită acţiunea vomitivă a emetinei sau acţiunea constipantă a morfinei.

Calea parenterală oferă avantajul de a instala acţiunea terapeutică la locul dorit, făcînd astfel posibilă realizarea de anestezii locale, ceea ce constituie un progres remarcabil în chirurgie. Se pot realiza de asemenea concentraţii mari în anumite cavităţi, pentru diagnostic sau pentru tratamente (radioopacifierea unor organe, tratamentul unor infecţii localizate).

Calea parenterală face posibilă administrarea unor medicamente, care nu sînt absorbite prin intestin. Unele medicamente administrate oral au numai acţiune locală în tractul gastrointestinal.

Heparina este considerată ca inactivă pe cale orală, motiv pentru care este preferată administrarea ei pe cale parenterală sau sublinguală.

Lipsa de activitate a heparinei la administrarea orală se atribuie dificultăţilor de resorbţie, prin peretele intestinal, datorită mărimii moleculei sale.

În tratamentul tuberculozei cu streptomicină se recurge numai la calea parenterală. Calea orală nu permite un efect sistemic, deoarece antibioticul nu este resorbit prin intestin.

Vitamina B_{12} se administrează pe cale parenterală. Studii efectuate cu vitamina B_{12} cu cobalt marcat au dovedit că absorbţia vitaminei B_{12} prin tractul gastrointestinal este redusă, iar la bolnavii cu leziuni ale stomacului este aproape nulă. Această absorbţie este dependentă de o serie de factori, dintre care cel mai important este „factorul intrinsec Castle". În anemia pernicioasă, acest factor este absent şi de aici se explică rezultatele nefavorabile în tratamentul acestei boli cu vitamina B_{12} pe cale bucală.

Calea parenterală mai oferă posibilitatea de a înlocui lichidele pierdute din organism, în urma unui accident, a unui act operator sau prin deshidratarea organismului, ceea ce este foarte important, mai ales în prevenirea şocului sau scoaterea din şoc a unui bolnav.

Pe această cale se pot administra înlocuitori de masă plasmatică şi lichide cu electroliţi pentru restabilirea echilibrului hidric şi mineral al organismului.

În tratamentul şocului interesează în mai mare măsură restabilirea volumului de lichid pierdut decît masa eritrocitară pierdută. Această înlocuire se realizează cu înlocuitori de masă plasmatică, care trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

îndeplinească o serie de condiţii. Aceste condiţii le pot îndeplini numai unele macromolecule, cum sînt : dextranul şi gelatinele. Aceste substanţe au o greutate moleculară mare şi de aceea nu traversează peretele intestinal. La administrarea orală, gelatina este degradată, iar dextranul este eliminat prin fecale. În consecinţă, pentru restabilirea masei plasmatice, este necesară administrarea preparatelor pe cale intravenoasă. Ele vehiculează cîteva ore sau zile prin organism, menţinînd astfel apa şi elementele minerale.

O largă aplicare mai are tratamentul parenteral şi în alimentarea organismului pe cale artificială.

Uneori se recurge la alimentaţia artificială pe cale parenterală, cînd calea gastrointestinală nu este accesibilă. În afara menţinerii volumului de lichid şi a compoziţiei lichidului organismului, este nevoie uneori şi de un aport în calorii şi azot pe cale artificială. Dacă alimentaţia naturală nu este posibilă, organismul consumă din rezervele sale de hidraţi de carbon, grăsimi şi proteine, ceea ce poate duce la tulburări funcţionale grave. De aceea, în asemenea cazuri, se administrează glucoză, levuloză, alcool etilic, grăsimi emulsionate, hidrolizate de proteine, asigurînd astfel organismului necesarul de substanţe energetice şi reconstituante ale ţesuturilor.

Menţinerea homeostaziei prin asigurarea pe cale parenterală a lichidelor necesare şi a stării de nutriţie a organismului este de mare însemnătate pentru organismele debilitate şi în tratamentele de reanimare, alături de tratamentul medicamentos.

Calea parenterală mai oferă posibilitatea realizării unor forme cu acţiune prelungită, cu un efect care durează mai multe zile sau mai multe săptămîni, ceea ce nu se poate obţine pe cale orală. De asemenea, mai oferă şi alte avantaje, cum sînt : tratamente eficace prin perfuzii medicamentoase ; tratamentul edemelor cerebrale cu soluţii hipertonice de uree ; dezintoxicarea organismului prin accelerarea diurezei osmotice cu soluţii pentru dializă peritoneală.

Medicamentele injectabile prezintă şi unele dezavantaje. Dintre aceste dezavantaje ale medicamentelor injectabile, cel mai important este legat de însuşi modul de administrare. Acest mod de tratament impune respectarea unei asepsii, pentru a evita contaminarea bolnavilor (infecţii cu bacterii, virusul hepatitei) şi de aceea necesită personal sanitar, bolnavul neputînd să-şi administreze singur medicaţia.

Alte dezavantaje constau în intoleranţele locale sau generale pe care le pot da unele substanţe în cazul cînd ar fi administrate sub formă injectabilă. Printre acestea, şocul alergic declanşat de o injecţie intravenoasă poate avea urmări grave.

Soluţiile injectabile uleioase nu sînt bine tolerate în tratamentele îndelungate. Deşi organismul dispune de mijloace lipolitice care permit saponificarea şi transportul uleiului vegetal din spaţiul interstiţial, totuşi, se observă formarea de noduli şi în general preparatele sînt dureroase.

Soluţiile injectabile sînt mai puţin stabile decît unele forme orale solide, cum sînt pulberile, tabletele.

În sfîrşit trebuie să menţionăm şi faptul că substanţele medicamentoase, folosite la prepararea medicamentelor injectabile, de cele mai multe

Scanned with OKEN Scanner

ori trebuie să fie mai pure decît cele pentru administrare orală, iar tehnica de preparare necesită condiţii speciale, deosebite faţă de cele ale altor forme medicamentoase, ceea ce scumpeşte preparatele injectabile.

III. Materii prime şi recipiente

1. Substanţe active

Substanţele medicamentoase trebuie să îndeplinească condiţiile impuse de farmacopei sau de normele în vigoare, dacă nu sînt înscrise în farmacopei.

Pentru unele substanţe, farmacopeele prevăd monografii speciale cînd acestea sînt destinate prelucrării soluţiilor injectabile cu menţiunea : *pro injectione* (*glucosum pro injectione*, *calcium gluconicum pro injectione*).

În aceste cazuri, condiţiile de puritate sînt mai exigente decît în monografiile substanţelor respective destinate altor forme farmaceutice.

Din cauza impurităţilor prezente într-o substanţă pot rezulta precipitate, coloraţii etc., care dăunează calităţii preparatului şi măresc rebuturile în fabrici. Astfel, gluconatul de calciu, care conţine cantităţi foarte mici de oxalat de calciu, se poate folosi la prepararea comprimatelor, dar nu se poate folosi la prepararea soluţiei injectabile. Cu timpul, din soluţia injectabilă se depun cristale de oxalat de calciu.

Sulfatul de magneziu cu urme de săruri de fier se poate folosi pe cale bucală, dar este contraindicat pentru forma parenterală. După sterilizarea soluţiei injectabile, depune din soluţie un precipitat gălbui sau soluţia se colorează gălbui.

Inconveniente mai mari creează impurităţile, în cazul extractelor opoterapice. Albuminele care constituie impurităţile cele mai frecvente sensibilizează bolnavii şi pot produce şocuri alergice. Pe de altă parte, în timpul conservării floculează.

Produsele obţinute pe cale extractivă pot conţine impurităţi de origine biologică, generate de microorganisme dezvoltate în cursul extracţiei. Asemenea impurităţi pot apărea la prepararea antibioticelor sau a substanţelor medicamentoase obţinute prin fermentaţie sau procese tehnologice lente (impurităţi pirogene, substanţe cu acţiune depresoare). Ele nu sînt dăunătoare dacă administrarea se face pe cale orală.

Impurităţile influenţează de asemenea conservarea soluţiilor injectabile. Soluţiile injectabile de PAS sodic, salicilat de sodiu, tiosulfat de sodiu, preparate cu substanţe impure, se alterează mai repede.

Tot aşa de important este să se ţină seama de eventualele pierderi din apa de cristalizare (mai ales la substanţele foarte active), precum şi de absorbţia de umiditate din atmosferă.

Folosirea unor substanţe care au pierdut din apa de cristalizare duce la supradozări. Asemenea cazuri pot surveni la prepararea soluţiilor injectabile de clorhidrat de chinină, tiosulfat de sodiu, sulfat de magneziu etc.

Scanned with OKEN Scanner

Glucoza este livrată în farmacii, anhidră sau cristalizată cu o moleculă de apă. În farmacopee este oficinală glucoza anhidră. Dacă industria livrează glucoză monohidratată, se va ţine seama că 100 g glucoză anhidră corespunde la 110 g glucoză monohidratată. În caz contrar vor rezulta soluţii cu titru necorespunzător.

Soluţii cu titru necorespunzător vor rezulta şi în cazul folosirii unor substanţe care au absorbit umiditatea din atmosferă (de exemplu, clorura de calciu, cacodilatul de sodiu etc., printr-o conservare necorespunzătoare, absorb umiditate). În aceste cazuri, se vor aduce substanţele la sicitate şi se va lua în lucru cantitatea corespunzătoare de substanţă.

2. Solvenţi

Alegerea vehiculului sau a dizolvantului se face în raport cu solubilitatea substanţei active şi cu resorbţia urmărită.

La introducerea unor dizolvanţi organici noi în prepararea medicamentelor injectabile, se impune o atenţie deosebită în ceea ce priveşte toxicitatea. În principiu se admite folosirea unui dizolvant organic, dacă, încercat pe animale, pe calea şi în cantităţile care se administrează la om, nu prezintă fenomene toxice, iar la tratamente îndelungate nu lezează organele şi sistemele mari ale organismului şi se elimină repede din organism.

În general, un vehicul trebuie să asigure stabilitatea preparatului, să nu se altereze, să nu reacţioneze cu substanţele active, să fie pur, inert terapeutic, să fie bine tolerat de ţesuturi şi să se poată resorbi. Ca vehicule se folosesc : apa distilată, uleiurile vegetale sau diverşi dizolvanţi organici (alcoolul diluat, propilenglicolul, polietilenglicolii, glicofurolul etc.).

Apa distilată folosită la prepararea medicamentelor injectabile trebuie să fie proaspăt distilată. Se poate folosi şi apă distilată mai veche, dacă a fost sterilizată imediat după preparare. *F. R. VIII* precizează că apa folosită la prepararea medicamentelor injectabile să fie proaspăt distilată şi apirogenă.

Calitatea apei distilate este în funcţie de mai mulţi factori : de calitatea apei comune luate în lucru, de modul de preparare, de modul de colectare şi conservare.

Apa distilată de bună calitate poate fi infectată de microorganisme, printr-o conservare necorespunzătoare. Deşi apa distilată nu este un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor, totuşi, mai mulţi autori au semnalat prezenţa în apa distilată veche a unor specii de bacterii şi micelii.

S-a semnalat cu mulţi ani în urmă, după administrare de ser fiziologic, apariţia de frisoane însoţite de cefalee, greţuri, vărsături. Aceste fenomene au fost atribuite multă vreme clorurii de sodiu. Se observase însă că intensitatea acestor fenomene nu era proporţională cu cantitatea de clorură de sodiu, ci cu cantitatea de apă distilată întrebuinţată ca dizolvant. Mai tîrziu s-a stabilit că tulburările sînt cauzate de produşi metabolici rezultaţi din proliferarea microorganismelor în apa distilată şi nu de clorura de sodiu.

Scanned with OKEN Scanner

Un caracter comun al acestor substanţe este ridicarea temperaturii bolnavului. Din aceste motive au fost numite „*substanţe pirogene*". Pe lîngă creşterea temperaturii se mai observă la unii bolnavi cefalee, vărsături, greaţă. Fenomenele se instalează la unii bolnavi după 10—15 minute, la alţii după 2 ore. Ele sînt mai atenuate la unii şi mai violente la alţii, după reactivitatea organismului. De aceea, o soluţie injectabilă care conţine pirogene, se comportă diferit de la un bolnav la altul, unii tolerînd bine, iar alţii reacţionînd violent.

Natura chimică a substanţelor pirogene nu este lămurită (2, 3). Unii cercetători au stabilit că sînt polizaharide cu moleculă mare, conţinînd proporţii variabile de sulf, fosfor, azot, radicali de acizi graşi, acetil etc. Substanţele pirogene sînt termorezistente. La 100 °, majoritatea rezistă, iar la 200° se distrug după o oră. Prin urmare, metodele de sterilizare, utilizate la prepararea medicamentelor injectabile, nu distrug substanţele pirogene.

Prin agitarea apei distilate cu cărbune activ, substanţele pirogene sînt adsorbite, obţinîndu-se o apă distilată apirogenă. Dacă se agită 1 litru de apă distilată cu 1 g cărbune activ, timp de 15 minute, ea este depirogenată (4).

Menţionăm numai informativ că vibraţiile ultrasonice pot inactiva pirogenele, prin dezorganizarea structurii lor. Cercetările efectuate au demonstrat, prin probe biologice, că efectul pirogen dispare, dacă apa distilată impurificată cu aceste substanţe este supusă vibraţiilor ultrasonice timp de 5—10 minute, în anumite condiţii de lucru (5). În etapa actuală, aceste procedee sînt prea costisitoare pentru a se aplica în practică.

Din cele arătate rezultă necesitatea de a se folosi totdeauna apa distilată proaspătă sau dacă a fost sterilizată imediat după preparare. Nu se va folosi apa demineralizată (6). În consecinţă, apa distilată trebuie folosită la cîteva ore de la preparare, pentru a se evita invadarea de către microorganisme. Din cele arătate rezultă că în afară de controlul chimic este necesar şi un control biologic al apei distilate, folosită la prepararea medicamentelor injectabile, spre a se depista prezenţa substanţelor pirogene. Toate farmacopeele au oficializat teste biologice, pe care le aplică şi la controlul soluţiilor injectabile.

F. R. VIII a oficializat un procedeu pentru controlul pirogenelor din preparatele injectabile, folosind ca animale de experienţă iepuri în greutate de 1,800—2,800 g. Cantităţile care se administrează animalelor din fiecare preparat sînt menţionate la monografiile respective, iar interpretarea rezultatelor şi detaliile tehnicii sînt descrise în monografia „Controlul substanţelor pirogene". Spre deosebire de alte farmacopei, *F.R. VIII* standardizează animalele, spre a exclude pe cele necorespunzătoare din lotul de control, folosind un etalon original (nucleinat de sodiu) superior calitativ etalonului internaţional, ceea ce măreşte precizia metodei din farmacopeea română (7).

De foarte mare însemnătate este şi controlul bacteriologic al apei distilate. Acest control, dependent de numărul de colonii găsite, poate servi ca indicator al condiţiilor de preparare şi conservare a apei distilate,

Scanned with OKEN Scanner

în scopul de a se lua măsuri acolo unde aceste condiţii nu sînt corespunzătoare.

Uleiurile vegetale sînt frecvent folosite la prepararea soluţiilor injectabile sau a suspensiilor injectabile (8).

Se recurge la uleiuri vegetale ca dizolvanţi, cînd substanţa medicamentoasă se dizolvă în ulei şi este insolubilă în apă sau cînd se urmăreşte o resorbţie mai lentă decît în cazul soluţiilor apoase.

F. R. VIII foloseşte la prepararea soluţiilor uleioase şi a unor suspensii injectabile uleiul de floarea soarelui.

În acest scop, farmacopeea recomandă uleiul de floarea soarelui neutralizat : *Oleum helianthi neutralisatum.*

Uleiul de floarea soarelui conţine acizi graşi liberi. Îndepărtarea acestor acizi este necesară pentru evitarea durerii la administrare. De asemenea se evită formarea de săruri ale acidului oleic cu unii ioni metalici din medicamente, ca Hg^{2+}, Bi^{3+}.

Purificarea se poate face pe două căi : prin extragerea acizilor graşi liberi cu alcool sau prin neutralizarea lor cu carbonat de sodiu şi îndepărtarea săpunului format (9, 10).

După primul procedeu se aduce uleiul într-o pîlnie de separare, se adaugă alcool în cantitate egală cu jumătate din volumul uleiului, se agită şi se lasă în repaus pînă la separarea celor două straturi. Se decantează şi se repetă tratamentul cu alcool. Prin aceste tratamente, alcoolul dizolvă acizii graşi, care sînt îndepărtaţi o dată cu alcoolul (11). Pentru îndepărtarea urmelor de alcool se încălzeşte apoi uleiul la 115 °. Acest procedeu este criticat pentru că este costisitor, necesitînd cantităţi mari de alcool, şi pentru că o parte din acizii graşi rămîn neextraşi, deoarece solubilitatea acizilor graşi în ulei este aproape aceeaşi ca şi în alcool.

F. R. VIII a oficializat cel de al doilea procedeu. Se determină aciditatea uleiului şi se exprimă în acid oleic la 1 000 g ulei. Acidul oleic liber este apoi neutralizat cu o soluţie apoasă de carbonat de sodiu cristalizat, luat în cantitate dublă faţă de cantitatea de acid oleic. Se încălzeşte uleiul la temperatura de 40 ° şi se adaugă soluţia de carbonat de sodiu cu picătura, agitînd de fiecare dată. După un repaus de 24 de ore, se decantează uleiul într-un flacon peste sulfat de sodiu calcinat, se agită puternic şi se filtrează după 24 de ore. Uleiul neutralizat se sterilizează la etuvă la 180 °, timp de 60 de minute (12).

G. Polasek (12) propune purificarea cu schimbători de ioni.

Pentru dizolvarea unor substanţe greu solubile în uleiul de floarea soarelui, se adaugă uneori adjuvanţi ca: alcool benzilic, benzoat de benzil, lactat de etil etc., în proporţie de 10—50%. Asocierea acestor adjuvanţi are un rol pozitiv în asigurarea sterilităţii preparatelor, dar are şi o parte negativă, rezultînd preparate mai iritante decît cele realizate numai cu ulei vegetal.

Unii cercetători preferă *uleiul de ricin* la prepararea soluţiilor injectabile uleioase, deoarece unele substanţe sînt mai uşor solubile în ulei de ricin (testosterona, valerianatul de estradiol). Soluţiile injectabile sînt mai bine tolerate la aplicarea intramusculară, iar resorbţia locală în muşchi după 3 zile este de 80—90% (13).

Scanned with OKEN Scanner

De mai mulţi ani au început să se folosească dizolvanţi organici miscibili cu apa (14).

Alcoolul etilic se foloseşte în amestec cu apa pentru dizolvarea preparatelor digitalice, cum este soluţia de digoxină, la care se foloseşte alcoolul 10% atît pentru administrarea intravenoasă, cît şi pentru cea intramusculară (15).

Propilenglicolul este folosit pentru solubilizarea substanţelor hidrolizabile în mediu apos (de exemplu, amestecul de 60% propilenglicol şi 40% apă folosit la prepararea soluţiilor injectabile cu derivaţi barbiturici).

Polietilenglicolii cu greutatea moleculară mică (200—600) sînt buni dizolvanţi şi sînt mai puţin higroscopici decît glicerina. Ei sînt folosiţi ca şi propilenglicolul, pentru solubilizarea substanţelor hidrolizabile în mediul apos (de exemplu, amestecul de 60% polietilenglicol, 10% alcool etilic şi 30% apă, folosit la prepararea soluţiei injectabile de pentobarbital sodic). Soluţia se poate steriliza la autoclav, fără să se altereze. De asemenea s-au preparat soluţii injectabile cu hormoni steroizi.

Glicofurolul sau tetraglicolul (esterul polietilenglicolului cu alcoolul tetrahidrofurfurilic) este un lichid miscibil cu apa şi cu alcoolul şi foarte puţin toxic. Se foloseşte în soluţii apoase 10—20%, pentru dizolvarea procainei şi lidocainei, iar în soluţii de 40% pentru dizolvarea cloramfenicolului. Soluţia injectabilă de cloramfenicol astfel preparată îşi menţine activitatea cel puţin 2 ani.

Dimetilacetamida este larg folosită astăzi, înlocuind dimetilformamida (care este de 3 ori mai toxică). S-a preconizat la prepararea soluţiilor injectabile intramusculare de clorhidrat de tetraciclină, clorhidrat de oxitetraciclină, rezerpină, precum şi pentru injecţii intravenoase de cloramfenicol. În ultimul caz, soluţia necesită o concentraţie de 50% dimetilacetamidă, de aceea se recomandă diluarea soluţiei cu o soluţie de 5% glucoză în momentul injectării (15).

Oleatul de etil este studiat din ce în ce mai mult ca înlocuitor al uleiurilor vegetale, avînd avantajul că prezintă o viscozitate mai scăzută şi proprietăţi dizolvante mai mari decît ale uleiurilor vegetale. Este mai bine tolerat local la administrarea intramusculară şi prezintă o difuziune mai rapidă a substanţelor medicamentoase. Unele fabrici de medicamente au realizat preparate de vitamină A şi hormoni folosind ca solubilizant oleatul de etil.

Tensioactivii neionici (polisorbatul 80, cremoforul lichid) au fost propuşi pentru aducerea în soluţie apoasă a unor substanţe liposolubile.

3. Recipiente

Medicamentele injectabile se condiţionează în fiole sau flacoane.

Fiole

Fiolele sînt recipiente de sticlă, de formă cilindrică, mai rar altă formă, terminate cu o prelungire, în care se introduce o singură doză dintr-un

medicament. Ele sînt alcătuite prin urmare dintr-un corp cilindric şi un gît.

Materialul vitros din care se confecţionează fiolele trebuie să fie stabil. Practic s-a constatat că sticla cedează apei elemente din compoziţia sa şi însăşi fiolele neutre suferă o corodare datorită acţiunii hidrolitice a lichidelor medicamentoase (16).

O sticlă de bună calitate este corodată de apă la început mai repede, apoi mai lent, pentru că stratul superficial care a pierdut elementele solubile protejează straturile următoare; din această observaţie rezultă necesitatea spălării prealabile a fiolelor.

Sticla de borosilicat de sodiu şi calciu este foarte stabilă şi de aceea este folosită la fabricarea fiolelor (17).

În procesul de fabricaţie a fiolelor se disting 3 faze : prepararea masei vitroase; tragerea masei în tuburi; prelucrarea tuburilor în fiole.

Prepararea masei se face după formule bine studiate, în compoziţia cărora intră nisip curat, carbonat de sodiu, var şi borax. Amestecul se introduce în cuptoare încălzite între 600 şi 800 °. Masa omogenă obţinută se trage în tuburi, care apoi sînt prelucrate.

Masa poate fi incoloră sau brună, rezultînd fiole incolore sau colorate. Fiolele incolore sînt preferate, deoarece permit observarea conţinutului, iar eventualele alterări ale soluţiei injectabile pot fi uşor sesizate.

Fig. 1. — Fiolă tip A, varianta a.

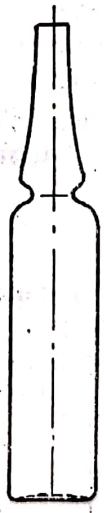

Fig. 2. — Fiolă tip A, varianta b.

Fig. 3. — Fiolă tip B.

Se folosesc fiole brune numai pentru soluţiile sensibile la acţiunea luminii (adrenalina, iodura de sodiu).

În fabricile moderne, cum este fabrica din Turda, întreg procesul tehnologic este automatizat. Pentru automatizarea procesului tehnologic

258.526

BIBLIOTECA MUNICIPALĂ IAŞI

Scanned with OKEN Scanner

de obținere a medicamentelor injectabile sînt necesare tuburi perfect calibrate, respectiv fiole relativ omogene în ceea ce privește capacitatea efectivă.

După forma lor, STAS 80—65 cuprinde 4 tipuri de fiole.

Fiolele tip A au două variante și sînt gîtuite: varianta „a" închise (fig. 1) și varianta „b" deschise (fig.2). Acestea sînt cele mai folosite, datorită fundului plat care permite așezarea fiolelor în poziție verticală, ușurînd manipularea la umplere, închidere și administrare.

Fiolele tip B au gîtul tras și fundul hemisferic, ceea ce permite o mai bună aspirare a lichidului, cu ajutorul seringii (fig. 3).

Fiolele tip C sînt efilate la ambele capete și sînt folosite îndeosebi la condiționarea soluțiilor buvabile (fig. 4).

Fiolele tip D au o capacitate mai mare de 10 ml, gîtul larg și tăiat, evitînd astfel una din operații în procesul tehnologic (fig. 5).

În STAS este trecut un tabel în care se specifică limitele capacității fiolelor (tabelul I).

Verificare a capacității fiolelor se face cu ajutorul unei biurete.

Fig. 4. — Fiolă tip C.

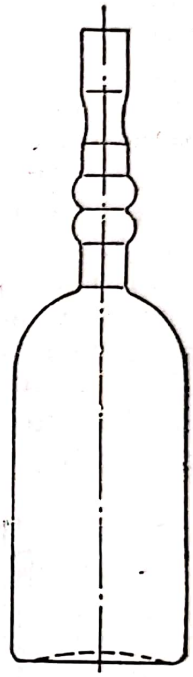

Fig. 5. — Fiolă tip D.

Fiolele trebuie să îndeplinească condițiile reglementate de STAS 80—65, rezumate în tabelul II.

Detaliile pentru efectuarea probelor de mai sus sînt prevăzute în STAS-ul amintit.

Tabelul I

Capacitatea fiolelor (în cm³)

Nominală	Utilă	
	Minimum	Maximum
1	1,1	1,7
2	2,2	2,5
5	5,3	6
10	10,5	11
20	21	23
50	51	53

Flacoane

În afară de fiole, *F. R. VIII* admite folosirea flacoanelor pentru perfuzii sau pentru condiționarea mai multor doze de soluții și pulberi liofi-

Tabelul II

Condiţiile fiolelor după STAS 80—65

Culoare	Incolore sau cu foarte slabe nuanţe verzui sau uniform colorate în brun
Transparenţa	Să permită observarea conţinutului în lumina obişnuită
Băşici care se sparg cu un vîrf metalic	Nu se admit
Băşici care nu se sparg prin apăsare cu un vîrf metalic: — la fiolele tip A, B, C — la fiolele tip D	Nu se admit Nu se admit Se admit negrupate, maximum 4, cu dimensiunea cea mai mare pînă la 2,5 mm
Băşicuţe şi musculiţe — la fiolele tip A, B, C — la fiolele tip D	Nu se admit Se admit, negrupate
Aţe: — la fiolele tip A, B, C — la fiolele tip D	Nu se admit Se admit distanţate şi nepalpabile
Striuri palpabile	Nu se admit
Incluziuni active	Nu se admit
Incluziuni inactive	Nu se admit
Zgîrieturi	Nu se admit
Ondulaţii optice pronunţate	Nu se admit
Fisuri şi crăpături	Nu se admit
Impurităţi în interiorul fiolelor (praf, particule de sticlă, reziduuri de la evaporarea apei, grăsimi etc.)	Nu se admit vizibile cu ochiul liber
Rezistenţa la sterilizarea umedă	La încercare nu trebuie să se găsească mai mult de o fiolă necorespunzătoare
Stabilitatea chimică	Să corespundă încercării descrise
Calciu, plumb şi zinc	Lipsă

Scanned with OKEN Scanner

lizate sau atomizate, fără să menţioneze condiţii de calitate. Alte farmacopei oficializează flacoane fabricate din sticlă şi materiale plastice.

F. Franc. oficializează două tipuri de flacoane :

— flacoane din sticlă de borosilicat, cu rezistenţă hidrolitică mare ;

— flacoane de sticlă sodocalcică, cu suprafaţa interioară tratată, care se folosesc la o singură preparare a soluţiilor injectabile.

Flacoanele din sticlă, destinate să conţină soluţii care se stochează, trebuie să corespundă unor exigenţe de calitate identice cu cele ale fiolelor.

Flacoanele în care se introduc substanţe uscate sau conţin soluţii care nu se stochează sînt confecţionate de obicei din sticlă semineutră şi cerinţele pentru neutralitate sînt mai puţin exigente.

F. Franc. prevede controlul metalelor grele şi al arsenului, precum şi controlul neutralităţii la flacoane, care diferă în funcţie de tipul de flacon menţionat.

Pentru recipientele din sticlă de borosilicat destinate condiţionării de soluţii injectabile se determină atît alcalinitatea cedată de peretele interior, cît şi alcalinitatea cedată de pulberea de recipient adusă la o anumită fineţe.

Pentru prima probă, recipientele sînt spălate în prealabil cu o soluţie alcalină încălzită la 60—70 °, apoi sînt bine spălate cu apă potabilă şi umplute cu apă distilată. După închidere cu foiţă de staniu sînt încălzite în autoclav la 134 °, timp de o oră. După răcire se dozează alcalinitatea cedată, luîndu-se în lucru 100 ml lichid.

În tabelul III este dată limita de alcalinitate corespunzătoare acidului clorhidric 0,01 *N* care a servit la titrare.

Tabelul III

Volumul (ml)	Numărul de recipiente pentru probă	Limita de alcalinitate (ml HCl 0,01 *N*)
1	250	2,9
2	125	2,25
3	100	2,0
5	60	1,70
10	30	1,30
20	30	1,05
30	20	0,90
60	10	0,70
125	5	0,55
250	5	0,45
500	5	0,35
1 000	3	0,30

La recipientele din prima categorie se determină alcalinitatea şi pe extractul apos din pulberea de sticlă adusă la o anumită fineţe, obţinut prin încălzire în autoclav timp de 1 oră la 121 ° (pentru 20 g pulbere de sticlă se folosesc 100 ml apă distilată). Dozarea alcalinităţii se face pe 50 ml lichid şi nu trebuie să depăşească un consum mai mare de 50 ml acid clorhidric 0,01 *N* pentru 100 ml lichid.

Scanned with OKEN Scanner

Flacoanele din cea de a doua grupă, fabricate din sticlă sodocalcică, au suprafaţa peretelui interior supusă unui tratament special termochimic, sau sînt siliconate (18, 19).

Controlul neutralităţii la aceste flacoane se verifică determinînd numai alcalinitatea cedată la suprafaţa peretelui interior şi valorile găsite trebuie să se încadreze în tabelul precedent.

În principiu ori de cîte ori se introduc soluţii injectabile în flacoane care conţin o singură doză sau mai multe doze, recipientele trebuie să corespundă condiţiilor de neutralitate arătate la flacoanele din borosilicat (20).

În cazul cînd se introduc substanţe atomizate sub formă uscată în flacoane, se poate folosi sticlă semineutră după un tratament termochimic.

Dacă substanţa se foloseşte după dizolvare în apă şi conţine doze consumabile într-un interval de timp mai mare de 40 de ore, se vor folosi flacoane din sticlă neutră şi nu flacoane supuse tratamentului termochimic. Aceeaşi recomandare se face şi pentru recipientele care conţin pulberi liofilizate.

Flacoane de material plastic

În ultimii ani s-au studiat posibilităţile folosirii flacoanelor din material plastic, întrucît flacoanele de sticlă închise cu dop de cauciuc nu dau deplină satisfacţie la ambalarea perfuziilor, sîngelui, plasmei şi substituenţilor de plasmă.

Condiţiile care le-au stipulat diverşi specialişti (21, 22) pentru ambalaje din material plastic destinate preparatelor injectabile pot fi rezumate la următoarele :

— materialul să aibă stabilitate termică ;
— să aibă stabilitate chimică ;
— să nu adsoarbă principii activi (să fie compatibil cu substanţa medicamentoasă) ;
— să nu fie permeabil la gaze şi la vapori ;
— să fie transparent, spre a permite controlul vizual al conţinutului;
— să aibă stabilitate la îmbătrînire ;
— să aibă rezistenţa mecanică necesară ;
— să-şi menţină caracterele fizico-mecanice în condiţiile transportului şi depozitării.

Materialul plastic din care sînt confecţionate recipientele este constituit din polimeri sintetici cu greutate moleculară mare, la care se asociază plastifianţi, stabilizatori, antioxidanţi şi altele.

Pentru scopuri farmaceutice s-au propus mai multe materiale plastice :

— *Poliamida* prezintă o transparenţă satisfăcătoare, bună stabilitate termică, o rigiditate relativă, dar este permeabilă la vapori de apă şi de alcool şi se umflă cu apa. Rinsanul, foarte scump, este o superpoliamidă stabilă faţă de apă.

— *Poliolefinele halogenate* sînt transparente, flexibile, termostabile, impermeabile la vapori de apă şi gaze, însă preţul lor este ridicat.

Scanned with OKEN Scanner

— *Polietilena, polipropilena* şi *clorura de polivinil plastifiată* sînt convenabile din punct de vedere economic.

Recipientele obţinute din aceste materiale au mai multe avantaje: sînt uşoare sînt incasabile şi suple, pot fi uşor transportate şi stocate şi se folosesc o singură dată, datorită preţului scăzut.

Condiţii de calitate ale recipientelor de material plastic

Pentru control se recomandă autoclavarea la 120 °, timp de 45 de minute, a 25 g material plastic (tăiat în bucăţi de 3—4 cm^2) în 250 ml apă distilată.

Autoclavatul serveşte la mai multe determinări:

a) Controlul neutralităţii: se iau 100 ml din acest lichid, se adaugă un amestec de roşu de metil şi de albastru de metilen ca indicator şi se titrează aciditatea sau alcalinitatea lichidului. Volumul de hidroxid de sodiu sau de acid clorhidric 0,01 *N* trebuie să depăşească 4 ml.

b) Tot în lichidul obţinut prin autoclavare se controlează prezenţa arsenului, a metalelor grele, a staniului, a substanţelor pirogene şi toxicitatea pe şoareci. Polietilena şi clorura de vinil plastifiată cedează cantităţi mici de metale grele, care nu depăşesc limitele prevăzute de farmacopei. Acestea corespund de asemenea din punctul de vedere al toxicităţii, pirogenităţii şi nu prezintă acţiune hemolitică.

c) Substanţele organice dozabile prin puterea lor reducătoare sînt exprimate în ml soluţie de permanganat de potasiu 0,01 *N* consumaţi.

d) Reziduul uscat, în general neidentificabil.

e) Variaţia pH-ului soluţiei datorită substanţelor cedate de materialul plastic nu depăşeşte o unitate.

Variaţia pH-ului soluţiei este mai mare în cazul clorurii de polivinil decît în cazul polietilenei, însă sub limitele admise de Ph. Helv. Variaţia în cazul clorurii de polivinil se datoreşte acidului citric şi acidului acetic rezultat din hidroliza parţială a plastifiantului în soluţie.

Materialul trebuie să îndeplinească şi alte condiţii fizico-mecanice:

a) permeabilitatea (pierderea soluţiei prin pereţii recipientului): din punctul de vedere al pierderii greutăţii, rezultatele sînt mai bune pentru polietilenă, în timp ce clorura de polivinil permite pierderea de lichid pînă la 5% pe an (cifră admisă şi de *Ph. Helv.*);

b) transparenţa, condiţie importantă pentru observarea modificărilor organoleptice: polietilena este translucidă sau lăptoasă, ceea ce împiedică observarea de precipitate fine, coloraţii slabe sau prezenţa culturilor microbiene, în timp ce clorura de polivinil este transparentă;

c) rezistenţa la sterilizare: clorura de polivinil poate fi sterilizată cu vapori sub presiune, la 111 — 120°. Polietilena fabricată la presiune joasă şi polipropilena pot fi de asemenea sterilizate în condiţiile de mai sus.

De menţionat că rezistenţa mecanică a polietilenei este mai mică decît a clorurii de polivinil, ceea ce duce uneori la formarea de fisuri din cauza manipulării sau datorită faptului că flacoanele se fabrică din jumătăţi prin sudare; în plus se mai observă fenomenul de *stress-craking*, manifestat prin fisuri spontane prin care pot pătrunde microorganismele. De aceea, diferitele sorturi din polietilenă trebuie urmărite în ceea ce priveşte infectarea cu bacterii în timpul conservării.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie atras atenţia că la diferenţe mari de temperatură şi mai ales în ţările cu temperaturi joase, în timpul iernii, unele materiale plastice se întăresc şi devin casante.

Deşi flacoanele din materiale plastice oferă numeroase avantaje, totuşi se menţin unele rezerve în ceea ce priveşte folosirea lor. Fabricile de medicamente livrează în flacoane de material plastic soluţii de gelatină, soluţii saline izotonice, soluţii de glucoză.

Aceste flacoane găsesc o largă aplicare la condiţionarea industrială a perfuziilor.

Dopuri

Flacoanele de sticlă se pot închide cu dopuri de sticlă sau de cauciuc.

În primul caz se folosesc flacoane cu dop rodat. Dopurile nu pot fi schimbate de la un flacon la altul.

Pentru evitarea schimbării dopurilor de sticlă la flacoane se înscrie o cifră atît pe fundul flaconului, cît şi pe partea superioară a dopului. În cazul cînd flacoanele nu sînt astfel înseriate, se va verifica etanşeitatea închiderii de fiecare dată după spălare.

Rezultate mai bune se obţin cu ajutorul dopurilor de cauciuc, care, datorită elasticităţii lor, asigură o închidere mai bună.

În legătură cu calitatea dopurilor de cauciuc au apărut mai multe studii, pînă în prezent însă nefiind precizate normele de calitate.

Cauciucul folosit la fabricarea dopurilor poate ceda substanţa cu care se încarcă cauciucul, substanţe folosite în vulcanizare, antioxidanţi, metale grele (23).

Substanţele cedate pot cauza incompatibilităţi cu substanţele medicamentoase sau pot dăuna bolnavilor, producînd tromboflebite după injectare, hipertermii sau sensibilizări (24).

Dopurile de cauciuc trebuie să satisfacă o serie de condiţii fizico-mecanice şi chimice, pentru a se putea folosi în scopuri farmaceutice şi mai ales la prepararea medicamentelor injectabile; de asemenea trebuie să îndeplinească anumite condiţii spre a se realiza o închidere perfectă a flaconului şi spre a nu ceda din compoziţia lor, astfel:

— să posede o bună elasticitate spre a se realiza o închidere etanşă a flacoanelor;

— să suporte sterilizarea în autoclav cu vapori sub presiune, fără să-şi modifice calităţile fizico-mecanice;

— să permită pătrunderea acului seringii fără să se desprindă fragmente care ar impurifica preparatul injectabil, iar la scoaterea acului din dop, orificiile să se obtureze şi să nu permită pătrunderea aerului în flacoane;

— să nu reacţioneze cu componentele active ale soluţiei injectabile.

Trebuie precizat că un cauciuc care satisface toate exigenţele este dificil de realizat. De aceea trebuie ţinut seama în ce scop se utilizează dopurile şi anume:

— pentru închiderea unor flacoane care conţin pulberi liofilizate sau atomizate;

Scanned with OKEN Scanner

— pentru închiderea flacoanelor care conţin soluţii apoase sau uleioase.

Se recomandă ca dopurile de cauciuc să fie în prealabil bine curăţite. Această operaţie se efectuează prin fierbere prelungită, printr-o spălare cu apă alcalină sau printr-o spălare cu apă care să conţină detergenţi cationici.

Această spălare are drept scop îndepărtarea impurităţilor superficiale, ca şi a impurităţilor eflorescente, respectiv constituenţii cauciucului care au migrat la suprafaţa dopului după vulcanizare (25, 26).

Trebuie subliniat că folosirea unor metode care recurg la un tratament brutal al cauciucului poate modifica caracterele fizico-mecanice şi creează dificultăţi la îndepărtarea ulterioară a alcalilor sau a detergenţilor. De aceea, unii specialişti consideră mai potrivit ca spălarea să se efectueze prin fierberea dopurilor timp de 10 — 15 minute în apă distilată.

Printre probele la care trebuie supuse dopurile de cauciuc menţionăm :

Etanşeitatea închiderii

Se introduce 1 g $CaCl_2$ uscată într-o nacelă de sticlă şi se cîntăreşte exact. Nacela cîntărită este introdusă la rîndul ei într-un flacon perfect uscat şi se închide cu dop de cauciuc. Se menţine 10 zile într-un clopot cu atmosferă saturată de vapori de apă la 37°. După acest timp se cîntăreşte nacela a cărei greutate nu trebuie să crească mai mult de 1 mg.

Proba elasticităţii cauciucului

Se înţeapă de 10 ori dopul de cauciuc fixat în flacon cu un ac hipodermic nr. 40 — 8 cu bizou simplu. Se montează acul pe o seringă plină cu apă şi se spală canalul acului cu 1 ml apă. Această probă se repetă pe 10 dopuri. Se numără fragmentele de cauciuc, care nu trebuie să fie în număr mai mare de 50 pentru 100 de înţepături. Se introduce apă pînă la jumătatea flaconului, se închide cu dopul de cauciuc care este perforat de 10 ori cu un ac nr. 40 — 8. Dacă flaconul se răstoarnă, nu este permis să iasă nici o picătură de apă. Operaţia se efectuează pe 5 dopuri.

Încercări fizico-chimice

Pentru încercările fizico-chimice se fac extracţii cu apă distilată apirogenă.

Ca şi în cazul fiolelor, la examenul fizico-chimic al dopurilor de cauciuc, părerile sînt împărţite; dacă trebuie determinată cantitatea de substanţe cedate de suprafaţa dopului care vine în contact cu lichidul sau de întreaga masă de cauciuc prin fragmentarea dopului.

În consecinţă, determinările fizico-chimice şi biologice se fac folosind dopuri întregi sau mărunţite.

Ultima metodă duce la rezultate mai exacte, dar implică obținerea de fragmente egale, spre a rezulta date reproductibile. Și aici, ca și în cazul fiolelor, cantitatea de substanță cedată va fi proporțională cu suprafața materialului raportat la unitatea de volum lichid. Se preconizează ștanțe paralelipipedice care secționează fragmente de $1 \times 2 \times 2$ mm, reprezentînd fragmente cu o suprafață de 16 mm^2. Se iau în lucru 5 g din aceste fragmente, iar rezultatele se raportează la greutate.

Lichidul obținut prin autoclavare este supus la mai multe determinări:

Caracterele organoleptice ale autoclavatului:

— culoarea: lichid incolor;

— aspectul: lichidul poate fi opalescent, fără să depășească etalonul de turbiditate, preparat din 50 mg caolin/litru;

— mirosul: fără miros sau slab miros caracteristic;

— gust: insipid.

Reacția lichidului. Se verifică pH-ul care nu trebuie să depășească ± 2 față de martor sau titrarea cu NaOH 0,01 *N* să nu depășească 3 ml la 200 ml apă distilată de extracție.

Substanțe organice. Se determină cu permanganat de potasiu 0,01 *N*. Cantitatea de soluție nu trebuie să depășească 15 ml %.

Reziduu. Reziduul uscat raportat la 200 ml trebuie să fie sub 10 mg.

Azot amoniacal. Nu trebuie să fie mai mare de 0,2 mg la 200 ml autoclavat exprimat în amoniac.

Metale grele. Se iau în lucru 50 ml lichid acidulat cu 2 ml HCl și încălzit la 70°. Cu hidrogenul sulfurat nu trebuie să se coloreze sau să se tulbure. În cazul formării unui precipitat alb se cercetează prezența zincului, care nu trebuie să fie mai mare de 0,5 mg zinc pentru 200 ml lichid (27, 28).

Se cercetează de asemenea prezența arsenului cu reactivul Bougault.

Pirogene. Se filtrează lichidul și se izotonizează cu clorură de sodiu. Se administrează intravenos la iepuri 10 ml/kilocorp animal (28). Autoclavatul trebuie să fie apirogen.

IV. Prepararea medicamentelor injectabile

Pentru îndeplinirea unor condiții generale de calitate a preparatelor injectabile se impun condiții speciale de lucru și un spațiu adecvat (29).

În primul rînd nu sînt indicate hale mari în care să se realizeze mai multe operații, ci laboratoare destinate fiecărei faze de lucru, dispuse în conformitate cu cerințele fluxului tehnologic. Se impune ca spațiile sterile să fie separate de cele nesterile, eventual situate la niveluri diferite.

În fabricile mici, unde prelucrarea se face manual și discontinuu, randamentul este redus. Fabricile mari au fluxul tehnologic automatizat, cu linii tehnologice continue, personalul avînd numai rol de supraveghere, cu excepția unor operații preliminare premergătoare spălării fiolelor care se efectuează discontinuu.

Scanned with OKEN Scanner

Unităţile de condiţionare sînt astfel proiectate, încît să nu se producă stagnări şi gîtuiri ale producţiei. Pentru aceasta trebuie să se precizeze rolul tehnologic al fiecărui utilaj, capacitatea lui de producţie şi spaţiul de care se dispune.

Fiecare utilaj ocupă un loc bine definit, iar căile de circulaţie permit accesul la orice loc de muncă.

În general, prepararea industrială a soluţiilor injectabile comportă următoarele etape :

— prepararea soluţiilor şi a suspensiilor ;
— pregătirea fiolelor ;
— umplerea fiolelor ;
— închiderea fiolelor ;
— sterilizarea ;
— controlul organoleptic ;
— ambalarea.

1. Prepararea soluţiilor şi a suspensiilor

Această etapă presupune dizolvarea sau suspendarea substanţelor active, izotonizarea pentru soluţiile apoase, eventuala ajustare a pH-ului şi filtrarea.

Prepararea soluţiilor sau a suspensiilor se face după regulile cunoscute, acordîndu-se o atenţie deosebită manipulărilor pentru a se evita contaminarea cu microorganisme (30). În acest scop atît unităţile mici, cît şi unităţile industriale au spaţii rezervate în mod special pentru prepararea soluţiilor injectabile.

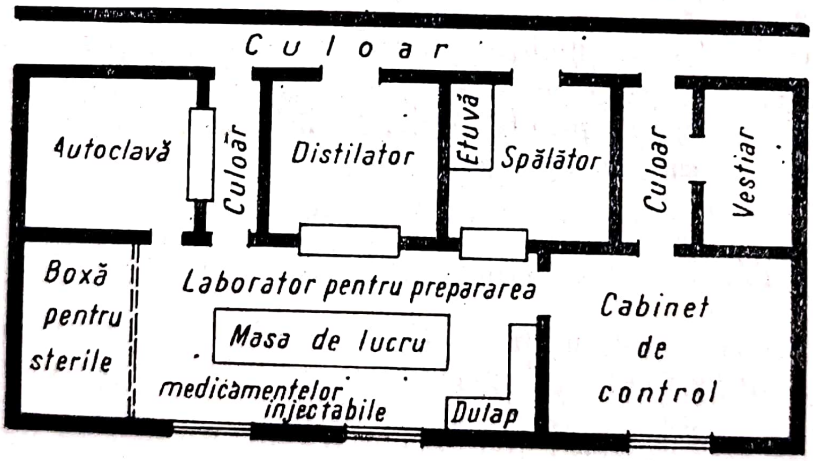

Fig. 6. — Schema spaţiului destinat preparării soluţiilor injectabile.

În schema din figura 6 este prezentat spaţiul destinat preparării soluţiilor injectabile într-o farmacie de spital.

Dimensionarea încăperilor se face în raport cu volumul de activitate a unităţii spitaliceşti respective.

Spre deosebire de celelalte preparate lichide, soluţiile sau suspensiile injectabile se prepară la volum şi nu la greutate, pentru a pune în concordanţă prepararea cu administrarea care se face tot în funcţie de volum cu ajutorul seringii.

Substanţa cîntărită se dizolvă la rece sau la cald o dată cu substanţele ajutătoare folosite.

Dacă dizolvarea se face la cald, soluţia se pregăteşte separat într-un balon, apoi se transvazează în balon cotat şi se răceşte. În ambele cazuri, dizolvarea se face într-un volum mai mic de lichid, apoi se completează cu dizolvanţi pînă la semn. În cazul preparării de cantităţi mari de soluţii injectabile, operaţia se poate face şi la greutate, ţinînd seama de raportul greutate-volum. *Ph. Nord.*, ediţia 1963, indică la fiecare preparat raportul între măsurarea la greutate şi la volum. Astfel, 1 000 ml soluţie injectabilă uleioasă de Testosteron 1% cîntăresc 920 g; 1 000 ml soluţie de glucoză 10% cîntăresc 1 032 g etc. Aceste indicaţii sînt foarte utile în practica farmaceutică, mai ales cînd operaţia dizolvării se face la cald şi nu mai este necesară răcirea soluţiei pentru completare la volum; prin simplă cîntărire se completează lichidul necesar şi se face imediat filtrarea, care se realizează mai rapid la cald.

Soluţiile injectabile cu substanţe coloidale necesită condiţii speciale de preparare. În general, soluţiile obţinute din coloizi hidrofili sînt mai stabile; trebuie însă să se ţină seama ca pH-ul soluţiei să fie diferit de punctul izoelectric al coloidului. În caz contrar, pH-ul soluţiei, în urma cedării de alcali de către recipiente, se poate apropia de punctul izoelectric şi coloidul floculează. De asemenea, la asocierea de săruri se va ţine seama de eventualele incompatibilităţi, evitîndu-se concentraţii care pot duce la flocularea coloidului.

Coloizii hidrofobi sînt instabili şi necesită asocierea de coloizi de protecţie pentru asigurarea stabilităţii lor.

Substanţele coloidale se dizolvă lent, necesitînd un timp de îmbibare. Chiar după filtrări repetate, majoritatea soluţiilor coloidale mai prezintă o slabă opalescenţă.

Pentru administrarea parenterală a substanţelor insolubile şi a realizării unui efect prelungit se utilizează suspensii.

Prepararea suspensiilor injectabile ridică probleme deosebite, generate de necesitatea asigurării unei bune reomogenizări la agitare, a evitării formării de sedimente aderente, a prevenirii contopirii particulelor fine în particule mari. La acestea se mai adaugă şi dificultatea menţinerii omogenităţii în tot timpul divizării suspensiei în fiole.

Ca vehicule, la prepararea suspensiilor se folosesc apa proaspăt distilată şi uleiul de floarea soarelui neutralizat.

Substanţa medicamentoasă insolubilă se pulverizează fin, mărimea particulelor jucînd un rol important în viteza de resorbţie şi toleranţa preparatului. Dacă se urmăreşte o resorbţie mai lentă, particulele suspendate se aduc la o mărime de 80 μ şi chiar mai mult. Unii autori recomandă ca particulele să aibă o mărime între 30 şi 80 μ. Trebuie

Scanned with OKEN Scanner

de asemenea ca particulele foarte fine (sub 5 μ) să fie evitate, deoarece după administrarea intramusculară există riscul de a pătrunde în vasele sanguine şi de a fi antrenate în curentul circulator, putînd provoca obstruarea unor capilare şi embolii trecătoare.

Substanţele care sînt iritante pentru ţesuturi pot produce necroze, dacă pulberea este adusă la un grad mai mare de fineţe, datorită suprafeţei de contact mai mare între ţesut şi particulele suspendate.

Pentru a se obţine particule fine, se recurge fie la cristalizarea substanţei în condiţii bine determinate (de concentraţie, temperatură, dizolvant şi durată), fie la pulverizarea şi sortarea particulelor cu ajutorul sitelor.

Pentru asigurarea reomogenizării se recurge uneori la agenţi de suspensie.

Alegerea acestora trebuie făcută numai pe bază de studii experimentale şi clinice, întrucît substanţele folosite pentru suspensii orale nu se pretează în totalitate la prepararea suspensiilor injectabile (19).

Pentru suspensiile apoase se recurge, după caz, la polisorbaţi, lecitine, metilceluloză, carboximetilceluloză sodică, iar pentru suspensiile uleioase se folosesc ceară de albine, stearat de aluminiu, colesterol, esteri de sorbitan cu acizi graşi (spanuri).

Literatura citează unele efecte secundare ale agenţilor de suspensie. Astfel, substanţele tensioactive de tipul polisorbaţilor, folosite în cantităţi mai mari, pot produce intoleranţe locale.

În general, agenţii de suspensie trebuie să fie bine toleraţi local, să nu fie toxici, să aibă o capacitate de dispersare mare, pentru a fi folosiţi în cantităţi mici, să fie compatibili cu substanţele active şi să fie stabili la conservare.

Prepararea suspensiilor injectabile prezintă o serie de greutăţi şi din punctul de vedere al asigurării sterilităţii lor. Dacă preparatul se sterilizează prin căldură, substanţa activă se poate dizolva parţial sau integral şi după răcire vor apare modificări în fineţea particulelor şi dificultăţi în omogenitatea şi administrarea preparatului. De asemenea se poate modifica viscozitatea preparatului, prin depolimerizarea unor macromolecule sau scindarea acestora. Datorită cauzelor arătate, în general, suspensiile injectabile trebuie prelucrate pe cale aseptică, spre a se evita contaminarea cu microorganisme, adăugîndu-se eventual şi conservanţi.

Pentru asigurarea distribuirii uniforme în fiole sau flacoane, este necesară agitarea continuă în vasele de umplere (cu un sistem de agitare).

Substanţele medicamentoase care sînt instabile în soluţii se înfiolează ca atare, urmînd a fi dizolvate înainte de administrare.

În acest caz, condiţiile de lucru sînt mai exigente.

Divizarea pulberii şi închiderea flacoanelor trebuie făcute în condiţii riguroase de asepsie şi, de preferinţă, într-un sistem automatizat închis. Spaţiul de lucru trebuie sterilizat cu radiaţii ultraviolete, cu dezinfectanţi sub formă de aerosoli. Toate materialele aduse din exterior trebuie sterilizate, iar personalul trebuie să fie îmbrăcat cu echipament sterilizat.

În caz contrar, izotonia nu poate fi determinată decît măsurîndu-se efectul osmotic al soluţiei date asupra celulelor respective, prin metoda hematocritului modificată. Numărul acestor substanţe este mai mare decît considera I. J. Szekely şi F. M. Goyan (42), precum s-a arătat, folosind o metodă hemolitică de către mai mulţi autori: W. J. Husa şi J. R. Adams (43), T. S. Grosicki şi W. J. Husa (44), W. D. Easterly şi W. J. Husa (45).

Metoda hematocritului propusă de C. Eijkman (46) constă din separarea prin centrifugare a eritrocitelor dintr-un volum dat de sînge şi aducerea lor într-un volum egal din soluţia de cercetat; suspensia realizată se centrifughează 30 de minute, cu 3 000 rotaţii/min., în eprubete Wintrobe pentru hematocrit. Pentru determinarea volumului pe care eritrocitele îl au în soluţie izotonică se efectuează aceeaşi operaţie, amestecînd eritrocitele cu plasma aceluiaşi specimen de sînge. Rezultatele obţinute au dus la clasificarea substanţelor în 7 grupe:

— *Grupa I.* Substanţe a căror concentraţie izoosmotică este izotonică: clorura de sodiu (0,9%), clorura de potasiu (1,19%), tiosulfatul de sodiu (2,98%), boratul de sodiu (2,6%), propionatul de sodiu (1,47%), benzoatul de sodiu (2,25%), barbitalul sodic (3,13%), sorbitolul (5,48%) şi glucoza (5,5%).

— *Grupa a II-a.* Substanţe care nu exercită nici o presiune osmotică: ureea, dinitrilul succinic, antipirina, aminofilina, etanolul, propilenglicolul, pentobarbitalul sodic, polisorbatul 80.

— *Grupa a III-a.* Substanţe a căror concentraţie izotonică este mai mare decît concentraţia lor izoosmotică: glucoza (faţă de globulele umane), glicina, salicilatul de sodiu.

— *Grupa a IV-a.* Substanţe care cresc permeabilitatea membranei eritrocitelor la clorura de sodiu: clorhidratul de procaină, clorhidratul de adifenină, etanolul şi propilenglicolul în concentraţii de peste 10 —20%, polisorbatul 60.

— *Grupa a V-a.* Substanţe cu o acţiune hemolitică pronunţată: saponinele, esterii sulfurici ai metilandrostendiolului şi ai testosteronului.

— *Grupa a VI-a.* Substanţe care exercită o acţiune protectoare asemănătoare cu a glucozei faţă de creşterea permeabilităţii cauzată de procaină: sorbitolul.

— *Grupa a VII-a.* Substanţe care precipită proteinele: sulfatul de zinc şi alte substanţe precipitante ale proteinelor.

Aceste observaţii prezintă o importanţă foarte mare; astfel, soluţia de uree în concentraţii izoosmotice (1,8%, prin calcul) cauzează hemoliza completă. Chiar în concentraţii mai ridicate (2,6%) sau mai scăzute (1%) se observă hemoliza. R. Ebina (47) a considerat că ureea este hemolitică, deşi aşa cum se va vedea, hemoliza nu este datorită ureei, deoarece fenomenul are loc şi atunci cînd ureea lipseşte din soluţie. Aşa dar, hemoliza are loc datorită faptului că ureea, străbătînd membrana celulelor, nu exercită presiune osmotică şi respectiv soluţia are comportarea apei distilate (ca şi cum nu ar conţine uree).

De aceea, este indispensabilă adăugarea de clorură de sodiu 0,9% pentru a izotoniza soluţia.

Scanned with OKEN Scanner

Glucoza măreşte rezistenţa eritrocitelor umane, astfel încît volumul acestora în soluţie hipotonică poate să se dubleze faţă de volumul care în general precede hemoliza. Se mai observă capacitatea glucozei de a aboli efectul de permeabilizare a clorhidratului de procaină faţă de membrana eritrocitelor (48).

Clorhidratul de procaină în concentraţie izoosmotică (5,05% calculată) produce hemoliza eritrocitelor (de iepure) printr-un efect de mărire a permeabilităţii membranelor acestora. Din acest motiv, prin adăugarea de 0,9% clorură de sodiu (în mod analog ca la uree) nu se realizează izotonizarea şi este necesar să se mărească concentraţia clorurii de sodiu la 1,3%. În cazul cînd pentru izotonizare se foloseşte glucoza, concentraţia necesară izotonizării este numai de 3,3% (faţă de 5%), ceea ce confirmă ipoteza că glucoza nu numai că aboleşte efectul de permeabilizare a membranei eritrocitelor, cauzată de clorhidratul de procaină, dar în acelaşi timp face membrana impermeabilă pentru clorhidratul de procaină.

De aceea este indispensabil ca la izotonizarea soluţiilor de clorhidrat de procaină să se ţină seama de acest fenomen.

Un caz deosebit îl prezintă acţiunea „protectoare" a sulfatului de zinc asupra globulelor roşii care pot rezista în concentraţii de 400 de ori mai slabe decît concentraţia izoosmotică (49, 50).

În realitate, fenomenul care are loc este o precipitare a proteinelor plasmatice şi a hemoglobinei ce se petrece deja de la concentraţii de 155 μ M de săruri de zinc şi care falsifică rezultatele, mascînd fenomenul de hemoliză.

Trebuie menţionat şi faptul că raportul între concentraţia izotonică şi cea hemolitică este variabil, fiind cuprins după F. Wokes (51) între 1,4 şi 3,1 ceea ce complică problema izotonizării, neputîndu-se face pronosticuri asupra concentraţiei hemolitice a substanţelor pe baza calculelor.

La izotonizarea soluţiilor trebuie să se ţină seama şi de următorul fenomen care are loc în lichidele intracelulare sau în lichidul din eritrocite, cînd pH-ul lichidului extracelular se depărtează de neutralitate.

Hemoglobina fiind un amfolit, în cazul cînd lichidul extracelular este acid, suferă o diminuare a sarcinilor negative, cedînd cationi. Aceştia, neputînd să traverseze membrana celulară, atrag anioni din lichidul extracelular. Acest fapt are ca urmare o creştere a presiunii osmotice intracelulare şi micşorarea pH-ului lichidului extracelular şi invers. Acest fenomen explică toleranţa mai bună a soluţiilor alcaline. Fenomenul explică în acelaşi timp şi diferenţele între presiunea osmotică obţinută indirect prin scăderea punctului de congelare şi presiunea osmotică reală a soluţiilor acide sau alcaline.

Un alt fenomen care poate avea loc la nivelul membranelor celulare este exosmoza electroliţilor în condiţiile existenţei în lichidul extracelular a unor cationi în anumite concentraţii.

H. C. Ansel şi W. J. Husa (52) au urmărit comportarea eritrocitelor faţă de soluţii de gluconat de potasiu, sodiu, calciu, magneziu,

cobalt, mangan, fier, cupru şi zinc, pentru a observa influenţa acestor elemente asupra permeabilităţii membranelor eritrocitelor, ca urmare a observaţiilor legate de comportarea sărurilor de zinc (sulfat şi acetat).

După cum s-a arătat, sărurile de zinc prezintă concentraţii hemolitice neobişnuit de mari (49, 50), ceea ce a determinat să se urmărească comportarea şi a altor cationi apropiaţi în tabelul periodic al elementelor.

O primă observaţie constă din existenţa unei diferenţe între valorile i (van't Hoff) obţinute prin metoda hemolitică şi valorile i calculate din formula :

$$\Delta T_f = K_f M$$

în care: ΔT_f = modificarea punctului de congelare a apei la adăugarea solutului; K_f = constanta punctului de congelare molal al apei (1,86); i = factorul van't Hoff; M = molalitatea soluţiei.

Valorile lui i, obţinute prin metoda hemolitică, sînt cu aproximativ 25% mai ridicate şi scad la adăugarea de 0,2% clorură de sodiu, ceea ce denotă existenţa următorului fenomen: în prezenţa sărurilor testate (gluconatul de sodiu, potasiu, calciu şi magneziu) apare o exosmoză din globule, cu cedarea de electroliţi, acest fapt cauzînd o descreştere a presiunii osmotice interne şi respectiv o creştere a rezistenţei la hemoliză. Adaosul de 0,2% clorură de sodiu este suficient să împiedice exosmoza (53, 54, 55, 56, 57).

Gluconatul de magneziu dă pentru i valori mai înalte, cel de cobalt mai joase decît cele rezultate din punctul de congelare.

Valorile neobişnuit de mici pentru i, obţinute cu gluconatul feros, sînt atribuite instabilităţii soluţiilor.

Valorile neobişnuit de mari pentru i obţinute cu gluconatul de zinc sînt datorite precipitării parţiale a oxihemoglobinei, făcînd citirile colorimetrice incerte.

Trebuie menţionat faptul că fragilitatea eritrocitelor variază de la individ la individ. Sîngele de la indivizi de rasă neagră este mai greu hemolizabil decît cel de la indivizi de rasă albă.

P. Zanowiak şi W. J. Husa (58), studiind acţiunea alcoolilor monohidrici şi polihidrici asupra eritrocitelor, arată că în concentraţii care conduc la o scădere a Δt corespunzătoare unei soluţii de clorură de sodiu 0,5% (0,1 M), alcoolii monohidrici produc hemoliză 100%. Acest fenomen, semnalat de G. Gryns (59) pentru glicerol, a fost confirmat şi de H. L. Booij, I. Hijer şi W. Dijkshoorn (60) pentru alcoolii normali.

Toţi alcoolii monohidroxilici (metilic, etilic, n-propilic, izopropilic, n-butilic, izobutilic, butilic-sec, butilic-terţ) au produs hemoliză, chiar în prezenţa clorurii de sodiu 0,6% (cu excepţia alcoolului metilic). Alcoolul etilic produce hemoliza în concentraţii de 15%, deşi sub această concentraţie nu produce hemoliza dacă este prezentă clorura de sodiu.

Polialcoolii (etilenglicol, 1,2-propandiol, glicerol şi 1,3-butandiol) produc hemoliză chiar în prezenţa a 0,2% clorură de sodiu, dar nu şi în concentraţia de 0,6%. Eritrolul are valori i (van't Hoff) sub 1%, ceea ce ar indica un oarecare grad de pătrundere prin membrana celulară. Mani-

tolul, sorbitolul şi inozitolul au $i = 1,4$, ceea ce denotă o pierdere de electroliţi din celule, avînd ca efect o protecţie a acestora contra hemolizei.

Menţionăm că i pentru clorura de sodiu la 37° este identic cu cel la 25° (1,86).

Rezultatele obţinute cu alcooli polihidroxilici confirmă pe cele ale lui Griyns (59) care arată că manitolul şi inozitolul nu produc hemoliză, pe cele ale lui S. Kozawa (61) referitoare la manitol şi dulcitol şi pe cele ale lui P.G. Le Fevre şi R. J. Davies (62) care arată de asemenea că alcoolii cu 5—6 grupări —OH nu pătrund în eritrocite.

Valoarea i este de mare importanţă în prevederea comportării substanţelor faţă de eritrocite.

D. Marcus şi W. J. Husa (63), studiind efectul anesteziciilor locali asupra eritrocitelor, au găsit următoarele valori i pentru eritrocitele umane : clorhidraţi de procaină 0,57 ; procainamidă 0,43 ; 2-propoxiprocaină 1,25; 2-clorprocaină 1,42.

La aceşti produşi, adosul de clorură de sodiu 0,2% scade valoarea lui i, ceea ce denotă o acţiune de restabilire a permeabilităţii afectată de procaină.

Studiile efectuate cu esteri ai acidului benzoic şi paraaminobenzoic (clorhidraţi de ciclometicaină, hexilcaină, intracaină, piperocaină, tetracaină şi sulfat de butacaină) au arătat că în concentraţii presupuse izotonice (pe baza datelor fizico-chimice), aceşti produşi nu manifestă efecte inhibitoare ale hemolizei. În prezenţa a 0,6% clorură de sodiu, activitatea hemolitică a scăzut de la ciclometicaină (I), butacaină (II), tetracaină (III), hexilcaină (IV), piperocaină (V), intracaină (VI), respectiv s-a obţinut 50% hemoliză la concentraţii de 0,02% (I), 0,40% (II), 0,28% (III), 0,87% (IV), 2,5% (V) şi 3,2% (VI) pe globule roşii umane.

Studiile efectuate cu alţi anestezici locali (dietilaminoetanol, dimetilaminoetanol, clorhidraţi de dibucaină, diperodon, lidocaină, fenacaină şi pramoxină) arată şi pentru aceştia o comportare analogă.

Efectul hemolitic creşte de la lidocaină (I), fenacaină (II), pramoxină (III), diperodon (IV) şi dibucaină (V), respectiv concentraţiile hemolitice 50% sînt următoarele : 4,2% (I), 0,49% (II), 0,20% (III), 0,11% (IV), 0,07 % (V).

E. R. Hammarlund şi K. Pedersen-Bjergaard (64) arată că dibucaina, tetracaina şi pramoxina formează micele, dar la concentraţii superioare celor utilizate în anestezii. Acest fenomen nu poate fi pus însă în legătură cu acţiunea hemolitică a acestora.

M. Grieg şi W. C. Holland (65), W. C. Holland şi J. H. Graham (66), P. E. Lindvig, M. E. Grieg şi S. W. Peterson (67) atrag atenţia asupra faptului că inhibarea colinesterazei în membrana celulară influenţează permeabilitatea eritrocitelor. Cum anestezicii sînt inhibitori ai colinesterazei, efectul lor asupra permeabilităţii membranei eritrocitelor îşi găseşte astfel explicaţia. De altfel, studii efectuate de W. Kalow (68), I. Ammon şi K. Zipk (69, 70), J. Adriani şi E. Rosenstine (71), E. Zeller şi A. Bisseger (72) şi K. Bullock (73) arată identitatea între procainesterază şi colinesterază.

Scanned with OKEN Scanner

E. P. Winters şi W. J. Husa (74) au urmărit penetraţia în eritrocite a următoarelor produse : sulfat de amfetamină, sulfat de dextroamfetamină, bromhidrat de hidroxiamfetamină, clorhidrat de clorpromazină, etandisulfonat de proclorperazină, diclorhidrat de trifluoperazină, tartrat de trimeprazină, clorhidrat de fenmetrazină, clorhidrat de mefentermină. J. Hőnig (75) a studiat din acelaşi punct de vedere lidocaina.

Rezultatele obţinute se înscriu pe curbe neobişnuite, existînd hemoliză completă la concentraţii de 0,5% sulfat de amfetamină, 50% hemoliză la 1,5%, 100% hemoliză la 2% ; nu există hemoliză între 3 şi 6%, iar peste 6% hemoliza este completă.

Metoda hemolitică de determinare a izotoniei prezintă un deosebit interes, prin faptul că scoate în evidenţă o serie de factori care pot interveni în hemoliză alături de presiunea osmotică.

Indicele *i* (van't Hoff) apare astfel deosebit de important, prin faptul că valoarea sa informează asupra anomaliilor care au loc în fenomenul de hemoliză.

La valori anormal de mari ale lui *i* corespunde o permeabilitate a electroliţilor din interiorul celulelor către lichidul extracelular. Acelaşi efect se obţine şi cînd în celule poate pătrunde un ion bivalent (ionul sulfat), în care caz din celule trec în exterior un număr dublu de ioni monovalenţi (ionul clor), scăzîndu-se numărul particulelor din interior. Rezultatul este manifestat printr-o rezistenţă la hemoliză crescută, concentraţia hemolitică a substanţei respective fiind mai mare decît aceea calculată pe baza scăderii punctului de congelare.

Valori uşor scăzute ale lui *i* indică o incompletă disociere, o asociere sau formaţiuni micelare, cînd apare o scădere a efectului osmotic, cum este cazul la clorhidraţii de amine (64, 75, 76).

Degradarea membranei celulare poate avea loc nu numai prin mecanismul implicat de hipotonicitate, ci şi sub influenţa tensioactivităţii substanţelor testate cînd degradarea membranei este de altă natură. Pe de altă parte, lizinele tensioactive îşi datoresc activitatea lor hemolitică blocării complexului colesterol-fosfolipide-lipoproteină la suprafaţa eritrocitelor (77). Uneori, fenomenul este complicat printr-un dublu efect protector-distructiv al unor substanţe (dodecilsulfatul de sodiu), cînd celulele protejate sînt hemolizate într-un ritm mai lent decît celulele normale (77).

Pe de altă parte, E. Ponder (78) sugerează că pot exista două componente ale celulelor implicate în rezistenţa lor la hemoliză. Prima componentă este legată de rigiditatea mecanică şi forma specială a celulelor şi cealaltă este legată de prevenirea difuziunii exterioare a unor pigmenţi. Teoretic, unele lizine afectează prima componentă mult mai rapid decît pe a doua, în timp ce altele pot exercita efectul asupra ambelor componente aproape simultan. Acest fapt explică comportarea diferită a alchilsulfaţilor sodici comparativ cu a saponinelor, butanolului sau streptolizinei faţă de membrana celulelor, curbele de hemoliză ale primilor nefiind simple sigmoide ca cele ale celorlalţi produşi citaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste cercetări referitoare la factorii implicaţi în hemoliză atrag atenţia asupra necesităţii şi importanţei studiilor biologice pentru fiecare substanţă propusă a fi administrată sub formă de soluţie injectabilă sau oftalmică.

★

Avînd în vedere că majoritatea soluţiilor injectabile preparate din substanţe foarte active sînt hipotonice, trebuie să se procedeze la izotonizare.

În practica farmaceutică se poate pune problema preparării unei soluţii izotonice dintr-o singură substanţă activă (soluţia izotonică de glucoză, PAS sodic, gluconat de calciu, clorură de sodiu) sau izotonizarea unei soluţii hipotonice.

S-a stabilit practic că o soluţie de glucoză de 41,544 g% este izotonică cu sîngele. Concentraţia moleculară a acestei soluţii se află împărţind 41,544 la greutatea moleculară a glucozei anhidre care este 180 :

$$41{,}544 : 180 = 0{,}2308.$$

Prin urmare, o soluţie de glucoză 0,2308 normală este izotonică cu sîngele.

Pentru a afla cantitatea de substanţă (p) care trebuie dizolvată în 1 000 ml apă, spre a se obţine o soluţie izotonică dintr-un neelectrolit, se va multiplica greutatea sa moleculară (m) cu 0,2308, de unde rezultă următoarea formulă :

$$p = 0{,}2308 \times m.$$

În cazul electroliţilor trebuie să se ţină seama de numărul ionilor în care aceştia disociază.

S-a stabilit experimental că ionii disociaţi se comportă faţă de membranele permeabile întocmai ca moleculele întregi.

Un electrolit, pînă la o anumită concentraţie, influenţează presiunea osmotică după numărul de ioni disociaţi şi nu după concentraţia sa moleculară.

În urma disocierii electrolitului se formează un număr dublu, triplu etc. de „molecule active". În consecinţă, pentru a afla presiunea osmotică reală, va fi necesar să se ţină seama de numărul de ioni disociaţi.

După numărul de ioni disociaţi s-au stabilit coeficienţi de disociere notaţi în calcule cu simbolul i.

Coeficienţii de disociere nu sînt riguros exacţi şi practic sînt valabili pentru soluţii 0,1—0,25 normale. Ei au fost deduşi experimental de către De Vriess, fiind :

— pentru neelectroliţi, $i = 1$;
— pentru electroliţi care disociază în 2 ioni, $i = 1{,}5$
— pentru electroliţi care disociază în 3 ioni, $i = 2$ etc.

De exemplu : pentru NaCl care disociază în 2 ioni ($Cl^- + Na^+$), $i = 1{,}5$; pentru SO_4K_2, $i = 2$, deoarece disociază în 3 ioni ($SO_4^{2-} + K^+ + K^+$).

Scanned with OKEN Scanner

În cazul electroliţilor, formula generală de mai sus devine :

$$p = \frac{0{,}2308}{i} m$$

Pentru a prepara o soluţie izotonică de clorură de sodiu, formula devine :

$$p = \frac{0{,}2308}{1{,}5} 58{,}5 = 9{,}0.$$

Rezultă prin urmare că prin dizolvarea a 9,0 g clorură de sodiu într-un litru de apă distilată se va obţine o soluţie izotonică.

În practică se cere frecvent să se izotonizeze o soluţie hipotonică, în acest scop la soluţia hipotonică se adaugă o cantitate corespunzătoare dintr-o substanţă izotonizantă. La alegerea acesteia se va ţine seama ca ea să nu reacţioneze cu substanţa activă, să nu aibă o activitate farmacodinamică proprie şi să fie stabilă.

Pentru izotonizarea unei soluţii hipotonice se va folosi formula :

$$p = \frac{0{,}2308\,(C\,i)}{i'} m,$$

în care :

p = cantitatea de substanţă izotonizantă care se va dizolva în 1 000 ml soluţie injectabilă hipotonică, pentru a o izotoniza ;

C = concentraţia moleculară a substanţei active ;

i = coeficientul de disociere a substanţei active ;

i' = coeficientul de disociere a substanţei izotonizante ;

m = greutatea moleculară a substanţei izotonizante.

De exemplu, pentru a izotoniza 1 000 ml soluţie strofantină 0,1%, formula de mai sus devine :

$$p = \frac{0{,}2308 - \left(\frac{1}{760{,}5}\right)}{1{,}5} 58{,}5 = 8{,}9505 \text{ g}.$$

În concluzie, pentru a nu produce dereglări în echilibrul osmotic şi a realiza un preparat mai uşor tolerat de organism, este necesar să se izotonizeze soluţiile injectabile hipotonice.

Pentru izotonizarea unei soluţii hipotonice constituită din mai multe substanţe, formula devine :

$$p = \frac{0{,}2308 - (Ci + C_1 i_1 + C_2 i_2 \ldots)}{i'} \cdot m,$$

în care : $C\,i$, $C_1\,i_1$, $C_2\,i_2$ reprezintă produsul dintre concentraţia moleculară şi coeficientul de disociere a substanţelor active (vezi şi capitolul „Perfuzii şi soluţii oftalmice").

b) pH-ul soluţiilor injectabile

În afară de natura substanţei medicamentoase şi de presiunea osmotică a soluţiei, senzaţia dureroasă este dată şi de reacţia soluţiei. O soluţie

Scanned with OKEN Scanner

injectabilă va fi cu atît mai bine tolerată, cu cît are un pH mai aproape de neutralitate.

În consecinţă ori de cîte ori este posibil, soluţiile injectabile vor fi aduse la pH 7.

Dacă se administrează intramuscular cantităţi mici de lichid, cu un pH slab acid sau slab alcalin, acesta va fi imediat reglat de substanţele-tampon din lichidul interstiţial. Un exces de aciditate sau alcalinitate în urma administrării unui volum mai mare de lichid va produce un complex de fenomene : dureri la locul injectării, coagularea albuminelor, formînd astfel o pungă care împiedică resorbţia medicamentelor.

În infecţiile locale ale spaţiilor extracelulare au loc mecanisme complexe însoţite totdeauna de acidoze, tulburări în metabolismul tisular şi în cel circulator. Dacă în aceste cazuri se administrează local soluţii acide, procesul este agravat şi acţiunea medicamentului diminuată. În stomatologie, în abcesele dentare, s-a observat că uneori novocaina este fără efect. Lipsa de eficacitate s-a pus în legătură cu acidoza din abces. De la această observaţie, unii au recomandat să se întrebuinţeze anestezici cu o slabă alcalinitate, cînd rezultatele au fost mai bune. Astfel, soluţia apoasă de cocaină-bază proaspăt preparată este de 4 ori mai activă decît clorhidratul de cocaină, iar asocierea de bicarbonat de sodiu la soluţia de clorhidrat de procaină produce un efect anestezic mult mai pronunţat, apreciat de unii specialişti la 8—10 ori mai mare. Rezultă din cele expuse că la prepararea soluţiilor injectabile trebuie să ţinem seama de pH şi în general să urmărim aducerea soluţiei injectabile la neutralitate. Acest lucru nu este posibil însă în toate cazurile, deoarece în totalitate sărurile din combinarea unui acid tare cu o bază slabă vor disocia acid, iar cele provenite dintr-o bază tare şi un acid slab vor disocia alcalin în soluţii apoase. Dacă în aceste cazuri se tamponează lichidul spre a-l aduce la neutralitate, substanţa activă se descompune sau precipită.

Sărurile alcaloizilor, provenite din combinarea unui acid puternic cu o bază slabă, vor da soluţii mai mult sau mai puţin acide, după concentraţia în care se găsesc dizolvate în apă.

Sulfamidele cu hidrogenul amidic substituit se dizolvă în apă cu reacţie alcalină.

Dacă intervenim cu o substanţă alcalină în cazul soluţiilor de alcaloizi sau o alta acidă, în cazul soluţiilor de sulfamide, spre a aduce soluţia la neutralitate, observăm că substanţa activă precipită. De aceea, astfel de soluţii nu pot fi izohidrizate.

Uneori, un pH nefavorabil poate provca descompunerea unor substanţe (de exemplu, adrenalina este stabilă la pH 3,5, dar la neutralitate şi mai ales în mediu alcalin este repede oxidată). Tot astfel, tiosulfatul de sodiu este stabil în soluţie apoasă numai în mediu slab alcalin. În asemenea cazuri se ajustează pH-ul spre a aduce soluţia la un pH optim, pentru menţinerea stabilităţii componentei active.

Din cele arătate anterior rezultă că la prepararea soluţiilor apoase injectabile trebuie să ţinem seama de pH-ul soluţiei fie pentru a realiza un preparat bine tolerat, fie pentru a asigura stabilitatea componentei active.

Scanned with OKEN Scanner

c) Filtrarea soluțiilor

Toate farmacopeele precizează că soluțiile injectabile trebuie să fie perfect limpezi. Această prevedere impune filtrarea soluțiilor, folosind aparatură și material filtrant adecvat, spre a obține soluții limpezi, fără să se aducă modificări în stabilitatea componentelor.

O importanță deosebită o prezintă durata filtrării, îndeosebi la soluțiile injectabile care constituie un mediu prielnic dezvoltării microorganismelor. În cursul filtrării, dacă nu se evită infectarea soluției cu germeni din aer, aceștia se înmulțesc repede și pot impurifica soluția cu substanțe pirogene.

Cu cît durata filtrării este mai scurtă, cu atît se evită eventuala infectare a soluției injectabile.

Pentru a grăbi filtrarea există mai multe mijloace, între care cel mai frecvent folosit este mărirea suprafeței de filtrare. Aceasta se poate realiza folosind filtre plisate sau pîlnii a căror suprafață prezintă proeminențe. În ambele cazuri, filtrul aderă de pîlnie pe o suprafață mult mai mică, rămînînd liberă pentru filtrare cea mai mare parte a suprafeței.

Alt mijloc de a grăbi filtrarea îl constituie crearea unei diferențe de presiune între cele două suprafețe ale filtrului, avînd ca efect forțarea trecerii lichidului prin filtru. Acest lucru se poate realiza fie mărind presiunea aerului de deasupra lichidului, fie micșorînd presiunea aerului de sub filtru. În ambele cazuri este necesar să se lucreze într-o aparatură specială, cum sînt filtrele Seitz, sau folosind o instalație formată dintr-un vas rezistent, cu o tubulatură laterală, care se pune în contact cu trompa de vid.

În deschizătura acestui vas se montează o pîlnie Büchner, prevăzută cu rondele de hîrtie de filtru, peste care se aduce lichidul de filtrat.

Pentru a se evita contactul cu aerul se folosesc sisteme de filtrare cu circuit închis, formate din două vase legate între ele cu tuburi care echilibrează presiunea și permit scurgerea soluției din vasul superior prin materialul filtrant în vasul inferior.

În locul pîlniei Büchner se pot monta pîlnii cu placă filtrantă de sticlă sinterizată sau de material poros care sînt folosite și la filtrările bacteriene și sînt descrise la capitolul „Sterilizarea soluțiilor injectabile".

O altă modalitate de a grăbi filtrarea constă în a micșora viscozitatea lichidului prin încălzire.

Acest procedeu își găsește aplicare îndeosebi la filtrarea uleiului de parafină, a propilenglicolului etc.

Practic, realizarea unei soluții perfect lipsită de impurități este destul de greu de realizat, deoarece hîrtia de filtru sau vata cedează scame. De obicei, după ce s-a filtrat o cantitate din lichid, acesta este readus în pîlnie, în felul acesta scamele desprinse la începutul filtrării fiind oprite la a doua filtrare. Uneori, chiar două sau trei filtrări consecutive sînt insuficiente pentru a se obține soluții clare, de aceea s-a recurs la folosirea filtrelor compuse din materiale filtrante diferite, precum și la filtrele cu mai multe straturi filtrante.

Scanned with OKEN Scanner

În primul caz se poate utiliza procedeul următor: se așază o țesătură fină de mătase peste pîlnie, se introduce un tampon de vată în fundul pîlniei și deasupra se așază hîrtia de filtru plisată. Marginile țesăturii de mătase se aduc în interiorul pîlniei peste hîrtia de filtru. În acest fel se obțin soluții lipsite de scame. Nu se va folosi țesătură de material plastic, care cedează fragmente fine, mai ales dacă soluția este caldă. Pentru a micșora durata filtrării, în cazul cînd filtrarea este indispensabilă, se pot folosi două sau trei instalații de filtrare (pîlnie și filtru) suprapuse în așa fel, încît soluția filtrată în pîlnia superioară să străbată toate celelalte pîlnii în același timp. Există și instalații de laborator constituite din plăci de porțelan sau oțel inoxidabil perforate, între care se plasează rondele de hîrtie de filtru, formînd astfel un sistem complex atașabil la o trompă de apă.

Cînd prin filtrare nu se pot obține soluții perfect limpezi, filtratul trecînd opalescent, se recurge la clarificarea soluției cu ajutorul cărbunelui activ. Se agită soluția cu cărbune activ spălat în prealabil bine cu apă distilată fierbinte. Se folosesc 1—5 g cărbune activ pentru 1 litru soluție. Cărbunele activ se folosește cu discernămînt, deoarece adsoarbe numeroase substanțe medicamentoase (alcaloizi, hormoni, vitamine etc.), ceea ce poate duce la soluții subdozate.

Toate aceste operații amintite mai înainte trebuie efectuate în cel mai scurt timp, pentru evitarea contaminării soluției cu microorganisme. În nici un caz nu este permis ca soluția să fie prelucrată de pe o zi pe alta, ci toate operațiile, inclusiv sterilizarea, trebuie terminate în aceeași zi.

2. Pregătirea fiolelor

Pregătirea fiolelor se face în patru faze, fiecare fază comportînd anumite operații: tăierea fiolelor; spălarea fiolelor; uscarea fiolelor; signarea fiolelor.

a) Tăierea fiolelor

De cele mai multe ori, fiolele sînt livrate cu vîrful închis. Prin aceasta se evită impurificarea cu praf sau contaminarea cu microorganisme, putînd fi considerate ca sterilizate din procesul tehnologic de fabricație. De aceea, înainte de a fi spălate și umplute cu soluție, este nevoie ca vîrful fiolei să fie deschis. Aceasta se realizează prin tăiere.

Tăierea fiolelor se poate realiza în mic, la un număr redus de fiole, cu ajutorul unei pile mici de oțel, în formă de lamă, avînd una din margini dințată fin. Cu această pilă se crestează vîrful fiolei, care apoi prin ușoară apăsare se desprinde circular. Lungimea fiolelor nu este totdeauna uniformă și rezultă fragmente de sticlă care pătrund în interior, din cauza vidului. Închiderea fiolelor se face în momentul cînd tubul de sticlă este încălzit la roșu, prin răcirea fiolei închise rezultînd acest vid.

În industrie, tăierea fiolelor se realizează cu diferite sisteme. Un aparat simplu este constituit dintr-o planșetă de lemn avînd dimensiunile

Scanned with OKEN Scanner

20/40 cm. La unul din capetele planşetei sau la mijlocul ei se găseşte un suport pe care se aşază fiola culcată şi care poate fi deplasat în lungul planşetei cu ajutorul unui şurub.

Tăierea se realizează plimbînd gîtul fiolei cu o apăsare uşoară pe muchia cuţitului de carborund. Se produce o crestătură şi la o uşoară apăsare cu mîna, gîtul cedează.

Acest sistem de tăiere nu dă randamente satisfăcătoare. La fabricile de medicamente mai bine utilate, cuţitul este format dintr-o lamă circulară, confecţionată din oţel cu mare duritate, care se roteşte cu o turaţie foarte mare, sub acţiunea unui electromotor.

Tăierea fiolelor este o problemă nerezolvată încă satisfăcător (79). La multe fiole, după închidere şi sterilizare, la control se observă particule mecanice în suspensie, denumite de literatura de specialitate „praf de sticlă". Proveniența acestui praf de sticlă este atribuit de unii tocmai operaţiei de tăiere. Întradevăr, din cauza crestării gîtului fiolelor, rezultă un praf de sticlă care este absorbit după detaşarea gîtului, din cauza vidului din fiolă. Îndepărtarea acestui praf de sticlă prin spălare este foarte dificilă.

Pentru a împiedica pătrunderea prafului de sticlă în fiole s-au încercat diferite metode, care duc însă la o scădere însemnată a productivităţii muncii. De aceea sînt preferate în prezent fiolele cu vîrful deschis.

În industria modernă de condiţionare se folosesc fiole cu vîrful deschis.

Continuitatea procesului tehnologic are la bază circulaţia fiolelor în casete. Aranjarea fiolelor în casete se efectuează cu maşini speciale, cum este cea reprezentată în figura 8 (schiţa maşinii F. A. 100).

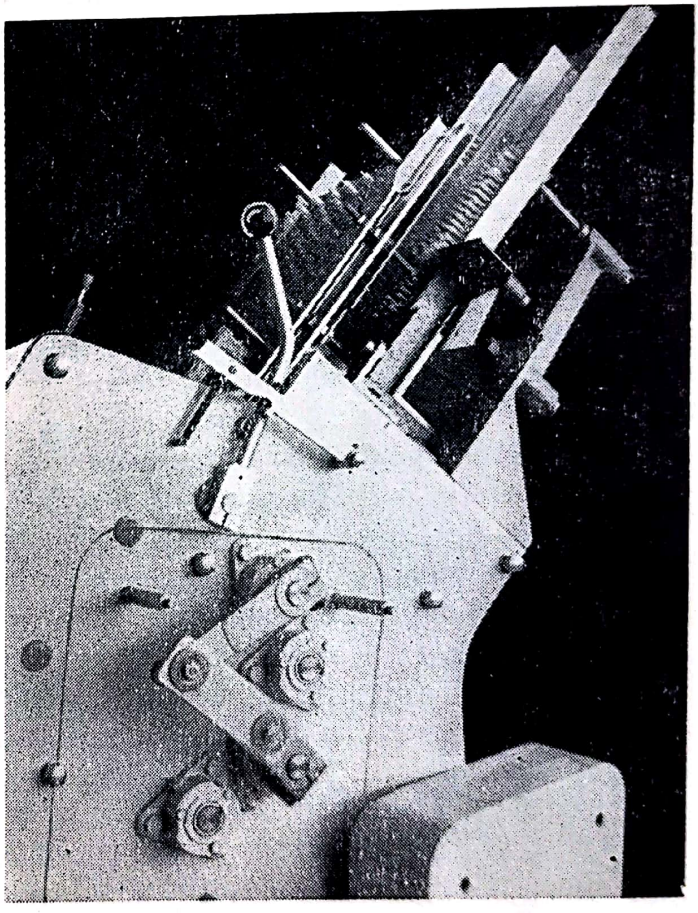

Fig. 8. — Maşină tip FA 100 pentru introducerea fiolelor în casete.

b) Spălarea fiolelor

Fiolele tăiate trebuie să fie bine spălate în interior, înainte de a fi umplute cu soluţie injectabilă. Spălarea fiolelor se face cu scopul de a îndepărta eventualele particule solide (praful) şi de a reduce alcalinitatea peretelui interior al fio-

Scanned with OKEN Scanner

lelor. Ea este cu atît mai necesară pentru fiolele şi flacoanele care sînt livrate deschise.

Pentru spălarea unui număr mic de fiole se poate folosi o pîlnie de separare, pusă în legătură cu un tub efilat prin intermediul unui tub de cauciuc, fixat cu o clemă. Se introduce apă distilată fierbinte, filtrată, în fiecare fiolă, apoi prin scuturare cu mîna se îndepărtează apa (80, 81).

S-a preconizat utilizarea ultrasunetului la spălarea fiolelor (81).

Se mai pot spăla fiolele după următorul procedeu : se taie fiolele şi se introduc într-un vas smălţuit, în care se găseşte apă distilată. Se încălzeşte pînă la fierbere, apoi după stingerea focului se adaugă apă rece. Prin răcire se formează un vid parţial şi fiolele absorb apa. Se încălzeşte din nou pînă la fierbere, cînd apa iese din fiolă în cea mai mare parte.

Restul se îndepărtează prin scuturare cu mîna.

Pentru spălat un număr mai mare de fiole, în industrie se folosesc diferite sisteme. Fiolele introduse în casete metalice se spală mai întîi în exterior cu ajutorul unui duş de apă comună caldă, după care sînt spălate şi în interior. Această operaţie se face în maşini speciale, cu ajutorul vidului, efectuînd două spălări la două maşini diferite cu apă comună caldă şi filtrată şi apoi alte 2—8 spălări cu apă proaspăt distilată. Principiul spălării cu ajutorul vidului este schematizat în figura 9.

Maşina automată de spălat fiole tip RSA, de mare productivitate, este prezentată în figura 10.

Maşina de spălat Strunck tip RSA este complet mecanizată. Fiolele sînt spălate în mai multe faze : o pulverizare exterioară cu apă comună rece la o presiune de 2,5—3 atmosfere, o spălare interioară cu apă distilată caldă la o presiune de 1,5—2 atmosfere, o suflare cu aer filtrat la o presiune de 2 atmosfere, o spălare cu apă distilată recirculată. Se repetă din nou o suflare cu aer, o spălare cu apă distilată rece şi o ultimă suflare cu aer. Procesul de lucru este continuu şi permite obţinerea unui randament maxim de 15 000 fiole pe oră.

În figura 11 este reprezentată vederea de sus a maşinii. De masa rotatoare a maşinii (1) sînt fixate, cu ajutorul unor braţe, platourile (2). La fiecare din aceste platouri este montată o conductă (7), prin care circulă apa de spălare. La intrarea în platou, conducta este prevăzută cu un filtru de apă (5), care are rolul de a opri impurităţile din apă. Conductele (3, 6, 8, 13 şi 14) transportă utilităţile necesare spălării : apă distilată rece, caldă, recirculată, apă comună caldă şi aer. Fiolele se fixează pe un grătar (4).

Maşina mai este prevăzută cu un filtru de aer (16), un instrument de măsurat fiole (9), un tablou de comandă (10) prevăzut cu 3 butoane (oprit, pornit, control) şi un tablou de distribuţie a utilităţilor spălării (12). Stativele cu fiole nespălate sînt depozitate pe o masă (11), iar cele spălate pe o altă masă (15).

Scanned with OKEN Scanner

Suporturile sînt aranjate pe platouri (fig. 12), care sînt prevăzute cu ace care intră în fiole.

Aşezarea exactă este favorizată de o serie de conuri de centrare, care permit ca acele să intre în fiole.

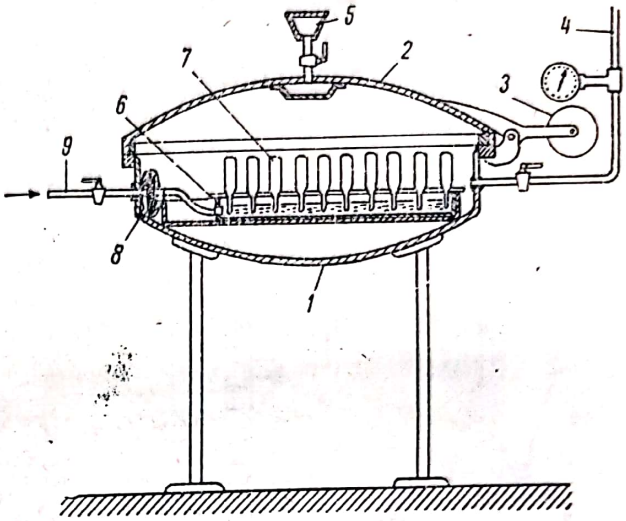

Fig. 9. — Schema spălării fiolelor cu ajutorul vidului.

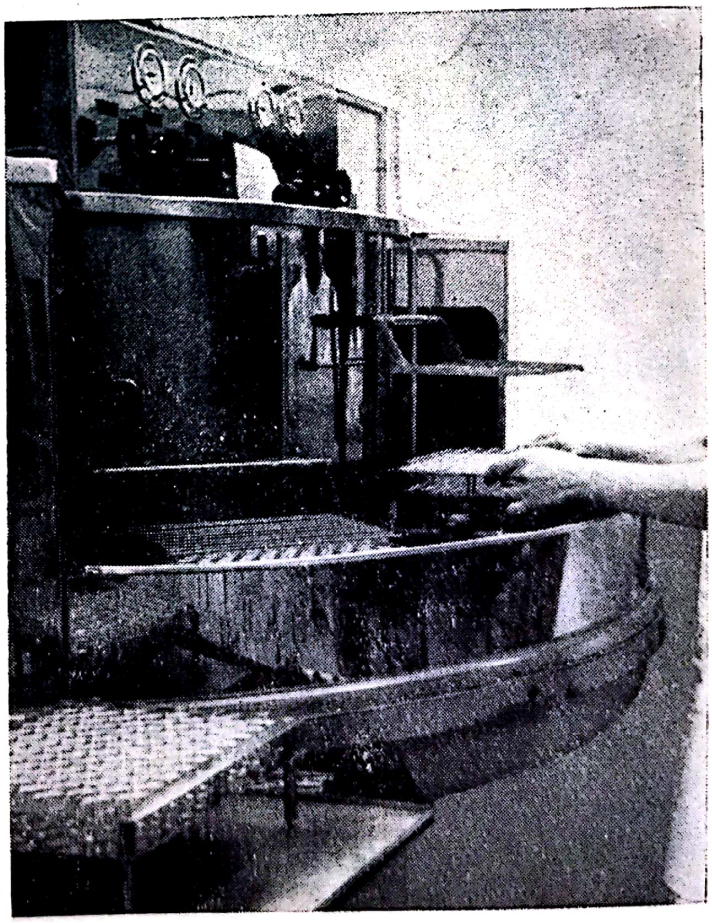

Fig. 10. — Maşină automată de spălat fiole tip RSA.

Scanned with OKEN Scanner

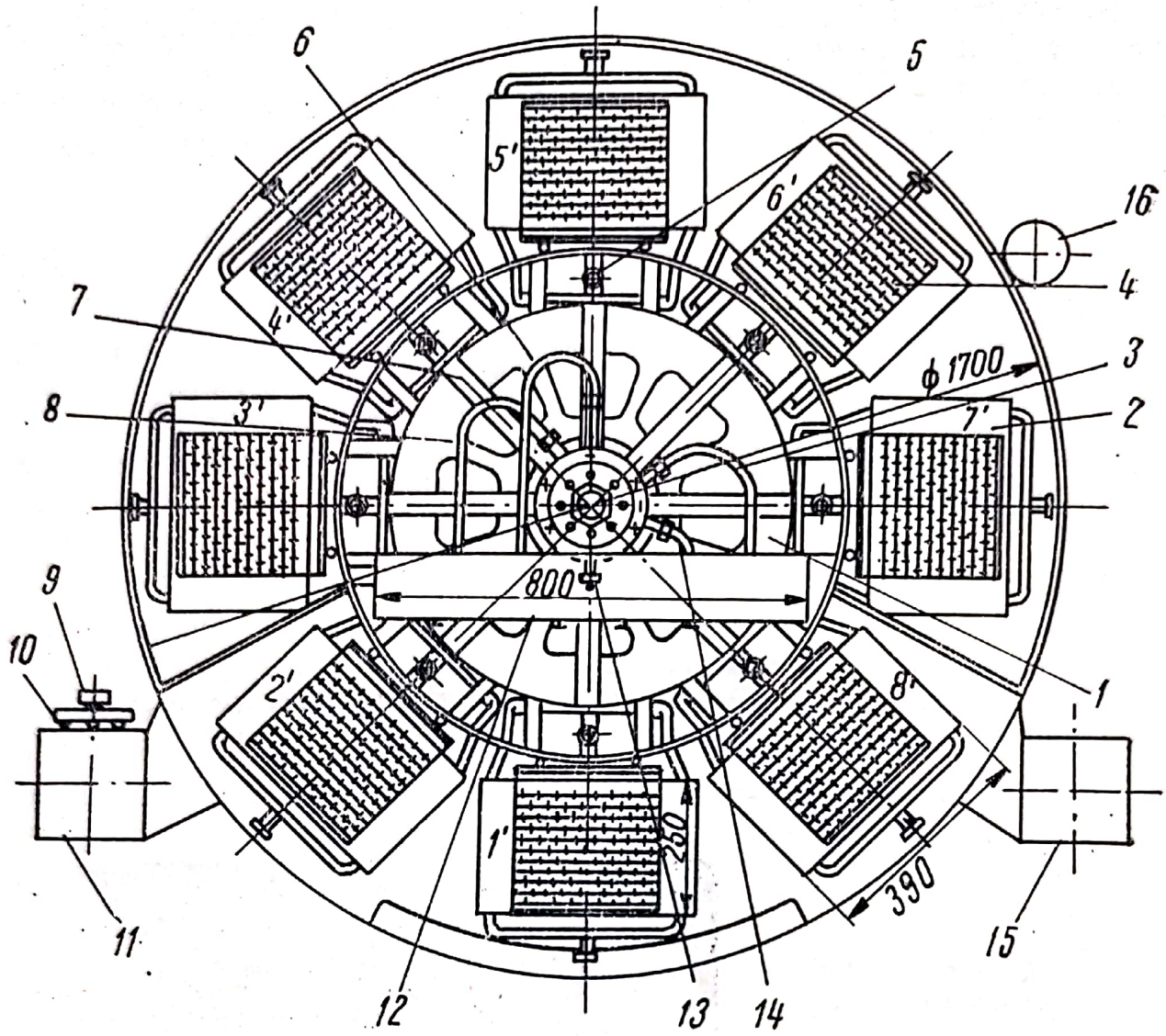

Fig. 11. — Secţiune prin maşina de spălat fiole tip RSA.

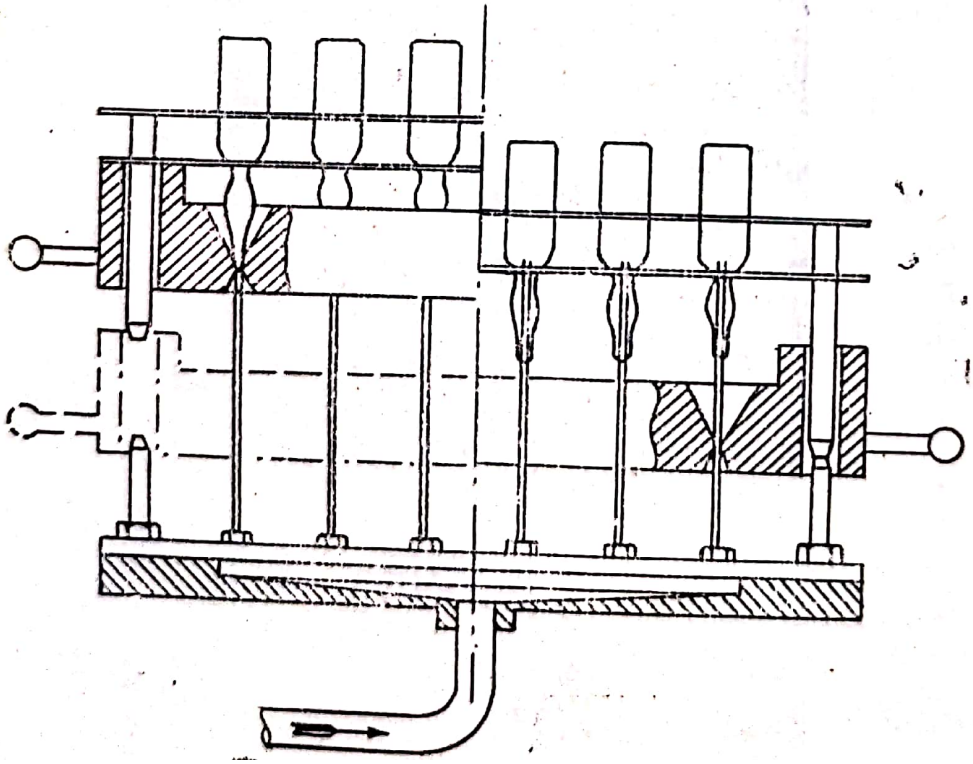

Fig. 12. — Platou cu fiole.

Scanned with OKEN Scanner

c) Uscarea fiolelor

După spălare, fiolele sînt uscate în etuve sau în maşini speciale cum este tunelul de uscare tip STT (fig. 13) descris mai jos.

Tunelul face tranziţie între sala de spălat şi sala de umplut şi închis fiolele.

În tunel, circulaţia se face de la stînga spre dreapta, pe o bandă confecţionată din sîrmă de oţel inoxidabil, care rezistă la temperaturi

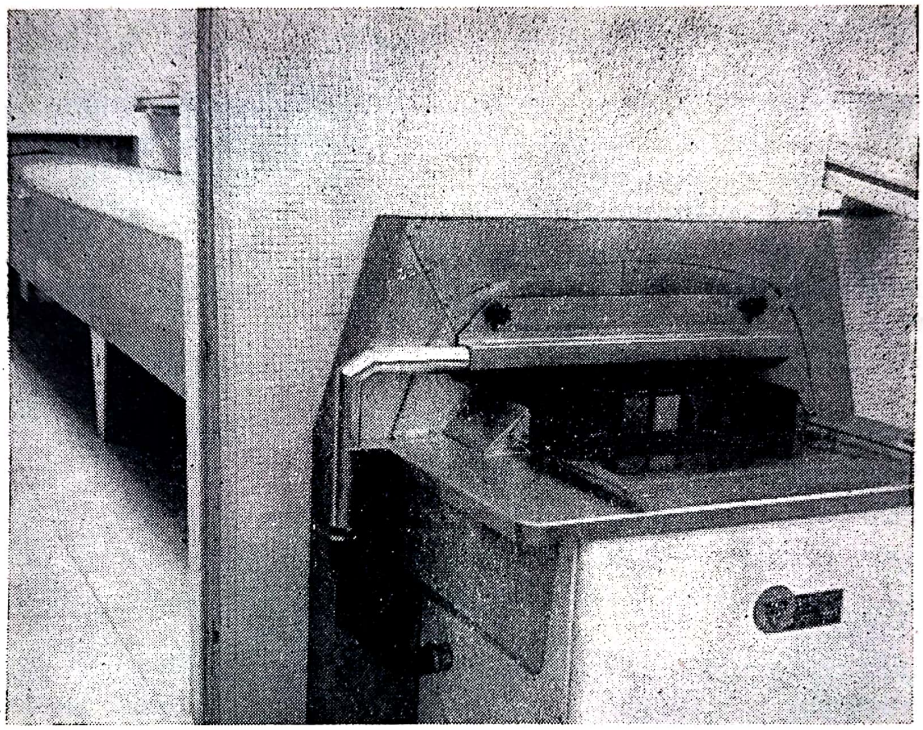

Fig. 13. — Tunel de uscare tip STT.

ridicate. Banda este acţionată de un motor electric, prin intermediul unei curele de transmisie, a cărei viteză se poate regla.

Încălzirea se face cu ajutorul unor rezistenţe electrice, care pot acţiona în totalitate sau numai parţial, în funcţie de temperatura dorită. După temperaturile ce se înregistrează în diferite puncte ale tunelului, acesta este prevăzut cu următoarele zone:

1. Zona de preîncălzire, în care temperatura maximă este de 150°.
2. Zona de uscare, în care se poate atinge temperatura cea mai înaltă (350°).
3. Zona de tranziţie.
4. Zona de răcire, unde se insuflă aer rece filtrat printr-un filtru. Aerul rece absoarbe o parte din căldura casetelor, astfel că la ieşirea din tunel acestea sînt suficient de reci (60—70°), putînd fi manipulate manual.

Tunelul este prevăzut cu un tablou care permite supravegherea temperaturii din diferitele zone şi punerea în funcţiune a rezistenţelor electrice.

Scanned with OKEN Scanner

În tunel nu se vor introduce un număr mai mic de casete decît capacitatea acestuia. În acest caz, casetele vor ieşi cu o temperatură mai ridicată, deoarece cantitatea de căldură a tunelului fiind constantă, aceasta este absorbită de un număr mai mic de casete.

Fiolele care vor fi umplute pe cale aseptică sau cele destinate umplerii cu suspensii apoase sau soluţii şi suspensii uleioase se introduc în casete prevăzute cu orificii de închidere şi deschidere, în genul casoletelor destinate sterilizării pansamentelor. În momentul scoaterii din tunel se închid casetele, spre a se asigura menţinerea sterilităţii fiolelor.

d) Signarea fiolelor

Această operaţie care se efectuează după uscarea fiolelor goale sau după sterilizarea fiolelor urmăreşte înscrierea pe fiole a unui text care cuprinde : denumirea produsului, concentraţia şi numărul şarjei.

Signarea se face cu maşini automate, cu cerneală litografică de diferite culori, în funcţie de natura produsului sau modul de administrare :

— medicamentele active şi foarte active (*separanda* şi *venena*) = culoare roşie ;

— administrarea intramusculară sau subcutanată = culoare albastră ;

— administrarea intravenoasă exclusiv = culoare verde.

— uz veterinar = culoare neagră.

Fiolele brune se signează cu cerneală galbenă sau albă.

Fixarea cernelii se face prin introducerea fiolelor signate în casete şi menţinerea lor în etuve cu aer cald, la 180—200°, timp de o oră, în cazul fiolelor goale.

În fabricile unde se efectuează signarea după umplerea şi sterilizarea fiolelor, operaţia se execută într-un flux continuu, fiolele signate fiind preluate de o bandă transportoare şi trecute într-un tunel de uscare a cernelii, într-o atmosferă de ozon. Această atmosferă se realizează prin transformarea oxigenului în ozon sub acţiunea descărcărilor electrice de slabă intensitate.

Figura 14 reprezintă o schiţă a maşinii de signat tip Frewitt, la care fiolele pot fi ştanţate cu două culori. Maşina este acţionată de un motor electric cu 1 400 rotaţii/min., prin intermediul unei curele de transmisie de profil special, care permite o reglare continuă a vitezei. Motorul pune în mişcare în acelaşi timp alimentatorul celular 7, lanţul transportor 10 şi ansamblul cilindrilor de signare.

Casetele cu fiole sînt introduse în buncherul de alimentare, li se scot capacele şi fiolele sînt lăsate să umple buncherul. Prin rotirea alimentatorului 7, fiecare celulă se va umple cu o fiolă, ce va fi lăsată să cadă pe ghidajul 9 ; alunecă pe ghidaj şi este preluată de lanţul transportor 10. Cînd fiola ajunge în dreptul cilindrului „offset" 1, acesta, prin rotire, o signează. În continuare este preluată de banda transportoare 12 şi trecută prin tunelul de uscare. Alimentatorul 7 se schimbă în funcţie de diametrul fiolei (2, 5, 10 ml). Este confecţionat din aluminiu, iar numărul de

Scanned with OKEN Scanner

rotaţii depinde de turaţia variatorului ansamblului de signare şi de viteza benzii 10.

Banda transportoare 10 este alcătuită din cilindri de aluminiu fixaţi la cele două capete pe lanţuri tip Gall. Fiolele cad între cei doi cilindri alăturaţi.

Ansamblul de signare este alcătuit din rezervorul de cerneală 3; de aici, cerneala este preluată de cilindrul 4 care este acoperit cu un strat

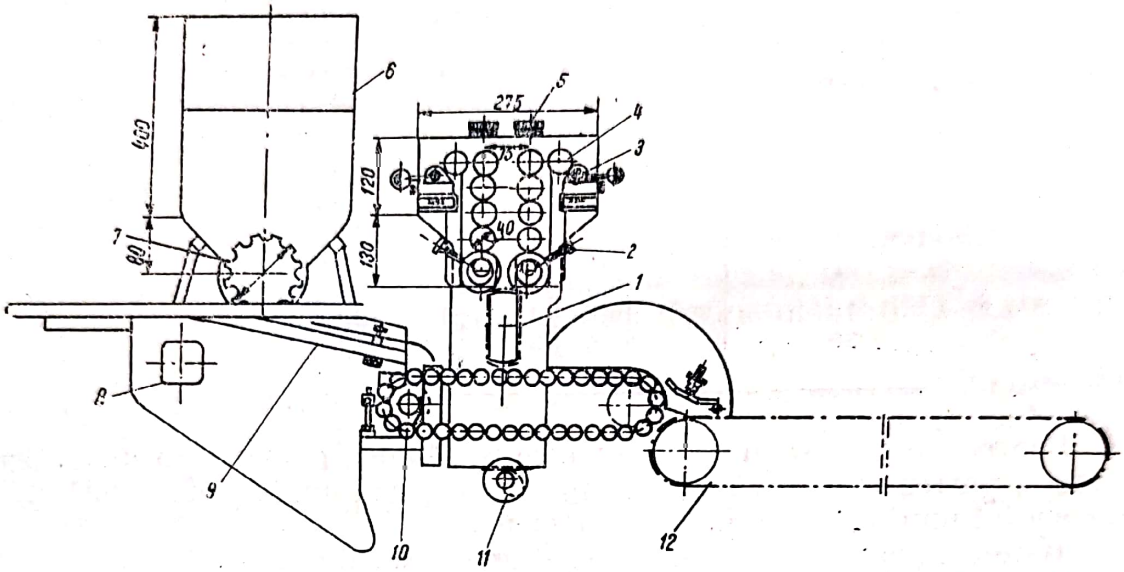

Fig. 14. — Schiţa maşinii de signat tip Frewitt.

de cauciuc şi execută o mişcare de pendulare, astfel că la cursa de întoarcere va lua contact cu primul cilindru de pe şirul vertical, pe care va depune cerneală. Următorii cilindri, datorită rotirii şi mişcării de dute-vino, uniformizează stratul de vopsea şi o depun pe ştanţa A, care mai departe o depune pe perna ,,*offset*'' 1, care signează fiolele.

Fiolele signate sînt introduse într-un tunel de uscare, în care circulă ozon, ce favorizează uscarea.

Signarea fiolelor goale după uscare, în cazul preparatelor care conţin suspensii apoase, soluţii sau suspensii uleioase prezintă riscul de a contamina fiolele sterilizate.

3. Umplerea fiolelor

După spălarea şi uscarea fiolelor urmează umplerea lor. Cantitatea de preparat injectabil introdus în fiole trebuie să fie mai mare, spre a se putea scoate cu seringa cantitatea notată pe etichetă.

În tabelul IV sînt date recomandările F.R. VIII privind volumul de lichid care se introduce în fiole.

Volumul de lichid se verifică pe 20 de fiole.

Se admite ca lichidul dintr-o fiolă să prezinte o variaţie de minus 10% faţă de limitele date.

Scanned with OKEN Scanner

Oricare ar fi sistemul de umplere, aparatura folosită va fi bine spălată în prealabil cu apă distilată fierbinte şi filtrată, iar dacă înfiolarea se face pe cale aseptică, aparatura va fi sterilizată. Aceeaşi recomandare este necesară dacă se înfiolează soluţii uleioase sau suspensii.

Tabelul IV

Volumul de lichid care se introduce în fiole

Volumul nominal de lichid (ml)	Volumul de lichid care trebuie introdus în fiole (ml)	
	Pentru lichide apoase (%)	Pentru lichide uleioase (%)
1	1,1 ±5	1,2±5
2	2,2 ±5	2,3±5
3	3,2 ±5	3,3±5
4	4,25±5	4,4±5
5	5,3 ±5	5,5±5
10	10,5 ±3	10,8±3
20	20,6 ±3	21,0±3

Pentru un număr mare de fiole se pot folosi baloane rotunde prevăzute la partea inferioară cu un tub. Se ataşează un tub de sticlă prin intermediul unui cauciuc, prins cu o clemă.

Balonul poate fi înlocuit cu o pîlnie de separare.

În acelaşi scop se pot folosi flacoane cu fund plat. Balonul se astupă cu un dop de cauciuc cu două orificii. Printr-unul se face legătura cu tubul efilat la umplere, iar prin celălalt se face legătura cu o pară de cauciuc. Prin para de cauciuc se introduce aer sub presiune în flacon şi lichidul este obligat să urce în tubul de umplere.

Un sistem care se poate aplica numai la soluţiile injectabile cu substanţe anorganice constă din introducerea fiolelor într-un exicator pentru vid sau în clopote de sticlă speciale, în care se poate realiza vid. În acest scop, fiolele se introduc într-un cristalizor în care se găseşte soluţia, cu vîrful în soluţie. Dacă se face vid, aerul este rarefiat. Prin deschiderea robinetului, aerul pătrunde şi obligă soluţia să intre în fiolă. Această metodă nu se poate folosi la umplerea fiolelor cu soluţii care conţin substanţe organice, deoarece rămîne soluţie prelinsă pe gîtul fiolelor, care, la închiderea lor, se calcinează, rezultînd particule de cărbune care impurifică soluţia.

Ultimul sistem de umplere, deşi dă randamente bune, prezintă, ca şi metodele anterioare, neajunsul că nu repartizează cantităţi egale de lichid în fiecare fiolă.

Rezultate bune în ceea ce priveşte dozarea lichidului se obţin cu ajutorul distribuitorului tip seringă.

Lichidul din balon comunică printr-o tijă cu o seringă al cărei piston, printr-o singură cursă, se descarcă şi încarcă în acelaşi timp.

Un inconvenient în umplerea fiolelor cu soluţii care conţin substanţe organice rezultă din prelingerea soluţiei pe gîtul fiolei, în momentul scoa-

Scanned with OKEN Scanner

terii tubului efilat din fiolă. La închiderea cu ajutorul flăcării, substanţa se incinerează şi cărbunele rezultat impurifică soluţia.

Pentru a preveni aceste neajunsuri, se folosesc mai multe procedee. Un procedeu aplicat la umplerea manuală constă din presarea uşoară a tubului de cauciuc care face legătura cu balonul cu soluţia. După presare, cauciucul revine imediat la volumul său iniţial şi absoarbe picătura rămasă în vîrful capilarei. Prin îndepărtarea picăturii se evită prelingerea soluţiei pe gîtul fiolei.

Se mai poate îndepărta lichidul prelins pe următoarea cale : se pulverizează apă distilată peste fiolele umplute cu soluţie ; picăturile de apă formate pe gîtul fiolei spală şi îndepărtează astfel soluţia (82).

Soluţiile uleioase trec anevoie prin capilare din cauza viscozităţii lor. În asemenea cazuri se folosesc aparate de umplere în care se realizează o presiune cu aer sau se încălzeşte uşor soluţia şi se menţine caldă, cu ajutorul unor dispozitive în tot timpul lucrului. În primul caz, aerul presează soluţia şi o obligă să se scurgă mai repede, iar în al doilea caz, se micşorează viscozitatea uleiului, soluţia devine mai fluidă şi trece mai repede prin capilare.

Unele substanţe sînt sensibile în prezenţa aerului, suferind modificări datorită oxigenului, cum este vitamina C, de aceea înfiolarea trebuie făcută în absenţa aerului (83).

Aerul se poate îndepărta, barbotînd un gaz inert în soluţie în tot timpul umplerii. Gazul inert (bioxid de carbon, azot) se poate introduce direct dintr-un cilindru sau se prepară în aparate gazogene, cum este aparatul Kipp.

Este recomandabil ca gazul inert să fie spălat în vase de spălare înainte de a fi introdus în soluţie spre a-l debarasa de particulele solide care ar putea impurifica soluţia. Înfiolarea cu ajutorul azotului a luat o mare extindere în fabricile moderne, la majoritatea sortimentelor.

În cazul vitaminei C, gazul inert, bioxidul de carbon, rezultă chiar în timpul preparării soluţiei de ascorbinat de sodiu, prin reacţia dintre acidul ascorbic şi bicarbonatul de sodiu.

Dacă se înfiolează suspensii apoase sau uleioase, este nevoie ca suspensiile să fie omogenizate în tot timpul lucrului, spre a se obţine o repartiţie exactă a substanţei medicamentoase în fiole. Aceasta se realizează fie barbotînd aer în balon, care amestecă suspensia, fie cu ajutorul unui agitator acţionat de un electromotor. Fiolele în care se introduc suspensii au un spaţiu gol mai mare spre a permite omogenizarea.

De reţinut că înfiolarea soluţiilor injectabile trebuie făcută imediat după preparare. Unele soluţii injectabile sînt medii prielnice pentru creşterea microorganismelor. Dacă ele nu sînt înfiolate imediat prezintă pericolul de a se impurifica cu substanţe pirogene.

Aparatura care serveşte la umplerea fiolelor trebuie să corespundă următoarelor condiţii :

— să realizeze umplerea rapidă şi exact a lichidelor apoase, cît şi a celor uleioase şi a suspensiilor ;

Scanned with OKEN Scanner

— să prezinte cît mai puţine posibilităţi de contact cu materiale care ar putea produce modificări în calitatea preparatului (metale, cauciuc, materiale plastice, după caz);

— să poată fi uşor demontate pentru a fi spălate.

4. Închiderea fiolelor

Închiderea fiolelor se face prin sudarea vîrfului la o flacără de gaz. În acest scop se folosesc becuri speciale, care permit combustia cît mai completă a gazului.

Becul de închidere a fiolelor comunică prin două orificii cu sursa de gaz şi cu un compresor de aer. Prin trimiterea unui curent puternic de aer, gazul este ars în întregime. Flacăra este reglată cu duze în raport cu mărimea fiolelor. În flacăra puternic oxigenată se introduce vîrful fiolei, unde se menţine pînă se sudează. Fiola se roteşte cu mîna spre a se îngroşa vîrful uniform şi spre a nu se curba.

O metodă mai expeditivă constă din încălzirea vîrfului fiolei pînă la incandescenţă. Se apucă vîrful cu o pensă metalică şi se trage repede. Se formează un fir care se rupe. Vîrful se va menţine în flacără pînă se întăreşte şi se rotunjeşte.

Primul procedeu furnizează fiole mai uniforme şi cu vîrful întărit. Închiderea prin tragerea vîrfului este mai productivă, dar furnizează fiole cu vîrful subţiat şi deci mai puţin rezistente.

Rezultate mai bune se obţin dacă se amestecă gazul cu oxigen în loc de aer. Rezultă o flacără mai puternică, în care sticla se topeşte mai repede şi productivitatea creşte. Folosirea oxigenului la combustia gazului oferă o seamă de avantaje:

— este mai igienic, permiţînd combustia completă a gazului;

— înlătură zgomotul produs de compresorul de aer, care oboseşte pe muncitor;

— are o putere calorică mare, oferind un randament mai mare în lucru şi realizează o economie de gaz.

Ca sursă de oxigen servesc cilindri unde oxigenul este comprimat la 100—140 atmosfere. De aceea, înainte de a se face legătura cu becul de închidere, se reduce presiunea cu ajutorul unui reducător de presiune la 0,1—0,3 atmosfere.

Tot în scopul închiderii fiolelor se poate folosi un arc voltaic.

În fabricile moderne de condiţionare, cum este Uzina de medicamente din Bucureşti, umplerea şi închiderea fiolelor se face într-un flux continuu, cu ajutorul maşinilor de umplut-închis Strunk tip FMA 300 (fig. 15). Soluţia preparată în condiţiile arătate într-un capitol anterior este distribuită fiecărei maşini FMA 300. Aceste maşini execută două operaţii: umplerea cu soluţie a fiolelor şi închiderea fiolelor.

După uscarea în tunel, casetele cu fiole sînt trecute pe banda transportoare. De aici sînt luate de către tehnician şi introduse în bunkerul de alimentare, aşa cum se vede în figura 16.

Scanned with OKEN Scanner

Fiolele sînt luate de melcul transportor și aranjate în grupe de cîte trei, în celule din material plastic prinse pe lanțul transportor. Fiolele astfel grupate ajung în fața a trei ace, prin care se poate introduce gaz inert sub presiune, pentru îndepărtarea aerului din fiole. În faza imediat următoare, fiolele trec sub trei ace de umplere cu soluție (fig. 17).

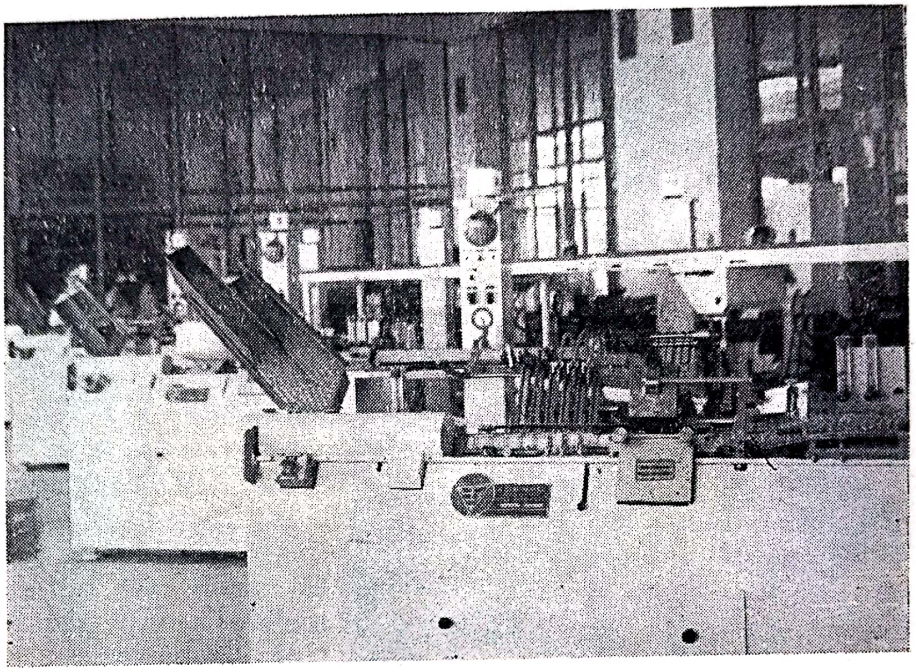

Fig. 15. — Mașina de umplut și închis fiole Strunk tip FMA 300.

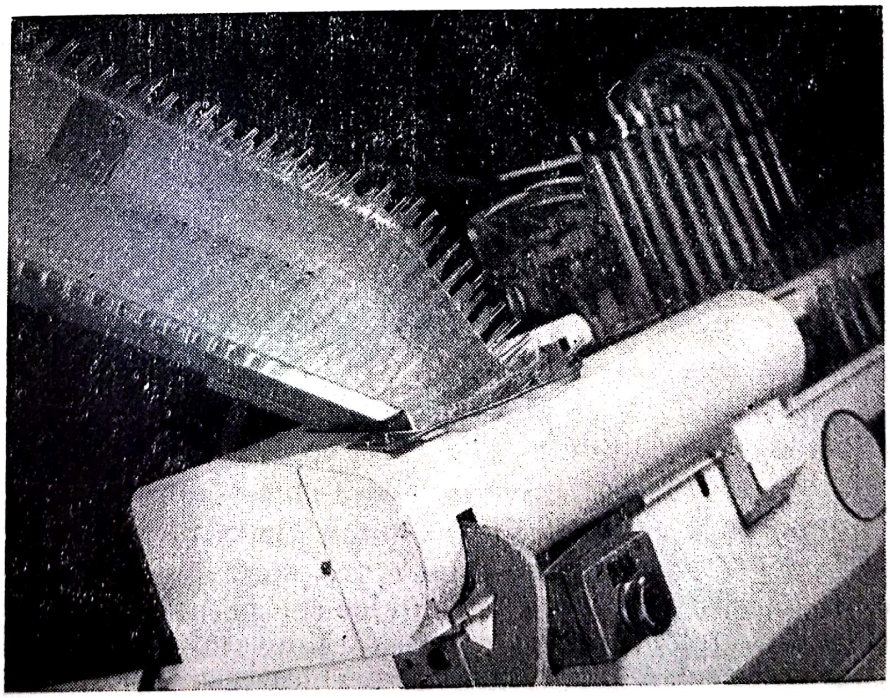

Fig. 16. — Bunker de alimentare cu fiole.

Scanned with OKEN Scanner

Umplerea fiolelor este dozată de către un ansamblu de pompe tip seringă, al căror volum se poate regla cu ajutorul unor şuruburi. Ca şi la alte maşini care lucrează pe principiul seringii, gîtul fiolei nu este udat de lichid, deoarece ultima picătură care rămîne în vîrful acului de umplere este aspirată o dată cu retragerea pistonului din seringă. După umplere, fiolele trec la trei becuri cu gaz metan, amestecat cu oxigen, care realizează topirea parţială a gîtului fiolelor, apoi închiderea cu ajutorul unui sistem de cleşte (fig. 18). Fiolele astfel închise sînt preluate de către un sistem de împingere şi introduse în casete. Aceste casete sînt preluate de operatori şi trecute pe o bandă transportoare spre sala de sterilizare.

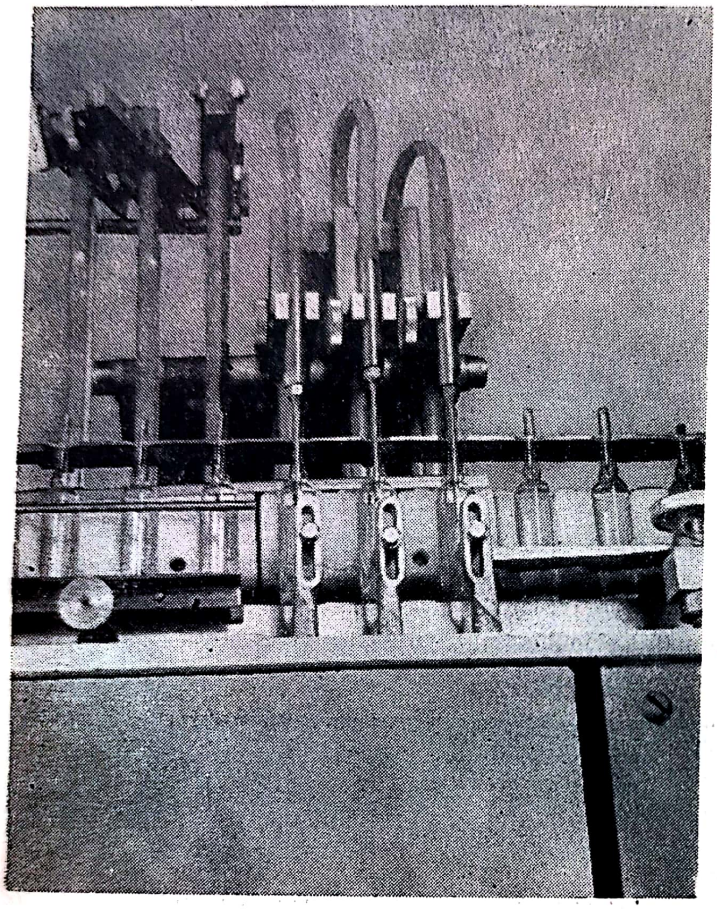

Fig. 17. — Umplerea fiolelor (detaliu al maşinii Strunk FMA 300).

5. Sterilizarea

Sterilizarea este operaţia prin care microorganismele vii, sub formă vegetativă sau sporulată, sînt omorîte sau îndepărtate din preparatele medicamentoase sau diverse materiale.

F.R. VIII prevede următoarele procedee de sterilizare :

— sterilizarea cu aer cald ;

— sterilizarea cu vapori sub presiune ;

— încălzirea repetată ;

— filtrarea prin materiale poroase ;

— prepararea pe cale aseptică ;

— în cazuri speciale se poate recurge şi la sterilizarea prin încălzire la 100°, timp de 60 de minute.

Farmacopeea lasă libertatea de a se folosi şi alte metode de sterilizare, dar numai cu aprobarea Ministerului Sănătăţii.

În *F.R. VIII* rezultă că ultimele trei metode nu oferă siguranţă şi de aceea se admite folosirea substanţelor conservante. De menţionat că adăugarea substanţelor conservante este limitată fiind contraindicată la preparatele care se administrează intrarahidian, intracisternal şi la preparatele care se administrează în cantităţi mai mari de 10 ml pe alte căi.

Scanned with OKEN Scanner

După cum rezultă din monografie, procedeele cele mai sigure de sterilizare sînt: sterilizarea cu aer cald şi sterilizarea cu vapori sub presiune.

Pentru aceste două procedee, farmacopeea indică condiţiile în care se efectuează operaţia şi în ce cazuri se poate aplica sterilizarea cu aer cald la etuvă.

După *F.R. VIII* prin „steril" se înţelege un preparat sau material lipsit de microorganisme vii, sub formă vegetativă sau sporulată, capabile să se dezvolte în condiţii adecvate.

Farmacopeea face menţiuni speciale la procedeele care nu oferă întreaga garanţie. Astfel, la prepararea aseptică se prevede să se treacă obligatoriu pe eticheta recipientelor: „preparat aseptic". La soluţiile supuse filtrării bacteriene se va menţiona pe etichetă „sterilizat prin filtrare".

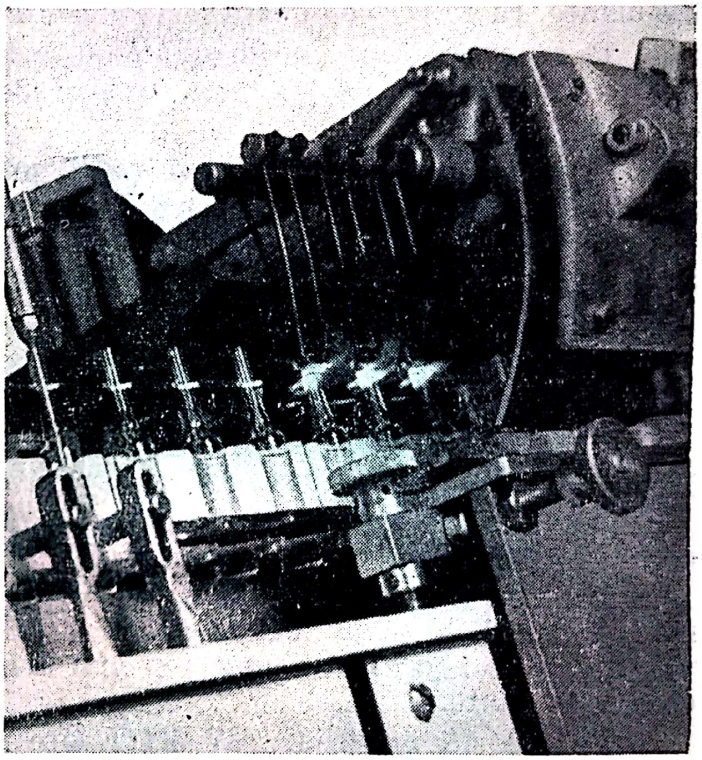

Fig. 18. — Închiderea fiolelor (detaliu al maşinii Strunk (FMA 300).

Este util ca pentru unităţile mici, cum sînt farmaciile, să se treacă pe etichetă data preparării medicamentului respectiv, indiferent de metoda de sterilizare folosită. Menţionarea datei de preparare va evita stocarea preparatelor în farmacii sau serviciile spitaliceşti. Aceasta este necesar, întrucît preparatele „sterile" realizate în farmacii nu sînt supuse controlului sterilităţii, aşa cum prevede farmacopeea pentru preparatele industriale. Controlul sterilităţii preparatelor din farmacii este de altfel practic imposibil. În acelaşi sens se recomandă să se facă un control periodic al sterilităţii preparatelor în farmacii, pentru a avea certitudinea că metodele de lucru sînt corect aplicate în farmacii.

Alegerea metodei pentru obţinerea de produse sterile (soluţii injectabile, substanţe ce urmează a fi prelucrate aseptic) se face în funcţie de natura acestora.

Metodele care se bazează pe omorîrea germenilor prin căldură, deşi sînt cele mai eficiente, au dezavantajul că favorizează descompunerea a numeroase substanţe medicamentoase, descompunere favorizată mai ales cînd acestea sînt dizolvate în apă.

Foarte multă vreme s-a considerat că încălzirea la 100° omoară bacteriile adulte şi încălzirea la 105—110°, cu vapori sub presiune, omoară sporii.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani, metodele de sterilizare au fost revizuite, eliminîndu-se sterilizarea la 100° şi reţinîndu-se ca metodă valabilă sterilizarea la 120° cu vapori sub presiune şi sterilizarea cu aer încălzit la 140—180°.

a) Sterilizarea prin căldură uscată

Flambarea

Cel mai simplu mijloc de sterilizare prin căldură este flambarea. Obiectul este supus acţiunii directe a flăcării, cînd microorganismele sînt incinerate. În acest scop poate servi becul de gaz şi lampa cu spirt.

Pe această cale se sterilizează unele ustensile folosite în tehnica aseptică: spatule metalice, mojare, linguri de metal, baghete de sticlă, anse etc.

La transvazarea unui lichid steril, prin turnare, se flambează gura flacoanelor, spre a se steriliza locul de scurgere.

Se recurge la flambare numai atunci cînd obiectul este imediat folosit (răcit în prealabil cu grije) spre a nu se contamina din mediul extern.

Sterilizarea cu aer încălzit

Sterilizarea cu aer încălzit se realizează încălzind materialul la temperatură ridicată, cînd bacteriile şi sporii sînt omorîţi.

Sterilizarea cu aer încălzit se realizează de cele mai multe ori în etuve electrice, prevăzute cu termoregulator.

Cu ajutorul etuvelor se sterilizează ustensilele de sticlă, porţelan metal, vase, fiole goale, uleiuri grase, vaselină, pulberi. Durata sterilizării variază între 1 şi 3 ore; uneori şi mai mult, dacă volumul materialului este prea mare.

În această privinţă, *F.R. VIII* face următoarele precizări: sterilizarea cu aer încălzit se efectuează la 180° timp de o oră (vase de sticlă, obiecte metalice şi din porţelan, pulberi termostabile, glicerină etc), la 140—150° timp de 3 ore sau la 160—170° timp de 2 ore (uleiuri, grăsimi, parafine, lanolină etc.).

Durata încălzirii la temperaturile indicate se măreşte dacă se sterilizează mai mult de 100 g lichide, baze moi sau pulberi medicamentoase în strat mai gros de 1—2 cm(84).

S-au publicat numeroase studii care au urmărit să stabilească durata încălzirii la anumite temperaturi pentru a omorî bacteriile şi sporii, timpul necesar încălzirii materialului pentru a atinge temperatura dorită în etuve în diferite condiţii de lucru.

Schinzel prezintă o serie de date din care se vede timpul de încălzire pentru realizarea unei sterilizări în comparaţie cu prevederile farmacopeelor (exprimat în minute) (tabelul V).

Scanned with OKEN Scanner

După cum rezultă din tabelul V, microorganismele sînt omorîte în 2—3 minute la 190—200°, în 7—15 minute la 170—180°, în 33 de minute la 160° şi în 130 de minute la 140°, la sterilizarea cu aer încălzit.

Farmacopeele indică un timp mai mare de încălzire, spre a oferi securitatea operaţiei.

Materialul supus sterilizării se introduce în etuve neîncălzite în prealabil. Timpul necesar atingerii temperaturii de sterilizare în interiorul

Tabelul V

Temperatura	Timpul de încălzire necesar sterilizării (minute)	Timpul de încălzire prevăzut de farmacopei (minute)
140°	130	180
160°	33	90—120
170°	15	120
180°	7	60
190°	3	20
200°	1	20

etuvei sau în interiorul materialului este dependent de particularităţile şi mărimea etuvei, natura materialului supus sterilizării, volumul flacoanelor, în cazul lichidelor, sau chiar a flacoanelor goale.

M. Janot, într-un studiu efectuat cu o etuvă (de $25 \times 25 \times 25$ cm), aduce o serie de precizări foarte utile practicii. În studiul său foloseşte ulei gras şi urmăreşte timpul necesar atingerii temperaturii de 150°, fără preîncălzire, în flacoane de mărimi variate.

Din tabelul VI rezultă că timpul de încălzire variază, în sensul că se măreşte pe măsură ce volumul lichidelor din flacoane creşte; se mai ob-

Tabelul VI

Cantitatea de ulei (ml)	Timp de încălzire (minute)	Timp de sterilizare (minute)	Durata întregii operaţii de sterilizare (minute)
20	90	60	150
30	105	60	165
50	112	60	172
100	127	60	187
200	154	60	214
20×20	128	60	188
8×50	138	60	198
4×100	142	60	202

servă că pe măsură ce etuva este mai încărcată cu un număr mai mare de flacoane, durata necesară încălzirii se măreşte.

Prin urmare, indicaţiile farmacopeelor de a se efectua sterilizarea un timp determinat la anumite temperaturi nu sînt satisfăcătoare (85), dacă nu se indică şi condiţiile în care sînt valabile. După cum s-a arătat,

Scanned with OKEN Scanner

toate farmacopeele recomandă sterilizarea la 140—150°, timp de 3 ore. Din studiile lui M. Janot rezultă că această durată, în cazul sterilizării uleiului gras, este valabilă pentru ambalaje care nu depăşesc 100 ml. De aici rezultă că respectarea prevederilor farmacopeei, ca timpul de sterilizare să fie luat în consideraţie numai în momentul cînd s-a atins temperatura dorită în interiorul etuvei, nu este suficientă putînd duce la erori dacă nu se ţine seama şi de volumul de lichid.

Sterilizarea cu aer încălzit, pe lîngă faptul că necesită temperaturi ridicate, mai are neajunsul că durează prea mult pînă ce materialul atinge temperatura de sterilizare (de exemplu : 154 de minute în cazul unui flacon de 200 ml ulei gras). Dacă se folosesc etuve cu agitarea aerului, pentru a obţine o temperatură uniformă, prin circuitul continuu al aerului, durata de sterilizare se poate reduce la 30 de minute în loc de 2 ore.

Din motivele discutate, la etuvă nu se sterilizează volume mari de lichide, preferîndu-se divizarea lichidului în flacoane mici care să nu depăşească 100 ml.

Din datele unor specialişti rezultă că glicerina capătă mai uşor temperatura mediului ambiant, apoi grăsimile, parafinele şi mai greu pulberile. Dacă se lucrează în etuvă fără circularea aerului încălzit, termometrul trebuie plasat cît mai aproape de baza flacoanelor. Pentru scurtarea timpului de încălzire a lichidului în etuve, unii recomandă încălzirea lor separată pe flacără şi transvazarea în flacoane goale cînd etuva atinge temperatura dorită.

Sterilizarea în etuvă necesită o bună tehnicitate din partea practicienilor şi cunoaşterea măsurilor care trebuie respectate.

Oricît de bine este condusă operaţia de sterilizare, operaţiile ulterioare pot duce la contaminarea materialului. De reţinut că orice contact al materialului sterilizat cu aerul din încăperi, la manipulările ulterioare, poate duce la contaminare. De aceea trebuie respectate următoarele măsuri :

— orificiile pipetelor şi flacoanelor vor fi prevăzute cu dopuri de vată sau dopuri de vată înfăşurată în tifon ; pipetele vor fi împachetate individual în hîrtie, de preferinţă pergaminată, spre a proteja vîrful. Pentru pipete se mai pot folosi casete metalice, cilindrice, care se închid cu capac ;

— mojarele vor fi împachetate în hîrtie, legate cu sfoară.

— transvazarea lichidelor sterilizate se va face în condiţii aseptice ;

— pulberile medicamentoase se aşază în straturi, în recipiente cu fundul lat şi diametrul mare ; se folosesc cutii Petri, care se vor împacheta în hîrtie, deoarece capacul capsulei nu asigură închiderea etanşă.

b) Sterilizarea prin căldură umedă

Sterilizarea cu vapori sub presiune

Sterilizarea prin căldură umedă a soluţiilor injectabile a dat loc la multe discuţii, unii autori demonstrînd o scădere a activităţii fiziologice după sterilizarea soluţiilor injectabile cu alcaloizi (87), în timp ce alţi autori (88) arată că rezultatele nemulţumitoare îşi au explicaţia în folo-

Scanned with OKEN Scanner

sirea unor soluţii preparate neraţional, care avînd un pH slab alcalin nu numai că nu puteau asigura o stabilitate bună a alcaloizilor, dar chiar contribuiau la degradarea acestora.

Trebuie menţionat faptul că în soluţii apoase, foarte multe substanţe suferă degradări dacă nu s-au luat precauţii speciale. Între acestea interesează :

— aducerea soluţiei la un pH favorabil stabilităţii produsului faţă de degradările hidrolitice ;

— adăugarea de agenţi care stăvilesc reacţiile oxidative ce pot avea loc dependent de natura substanţei considerate ;

— adăugarea de agenţi care pot bloca prin reacţii de complexare ioni de metale capabili să catalizeze reacţiile de degradare.

Cînd toate aceste precauţii nu pot asigura o protecţie eficace a activităţii substanţei active, se va renunţa la sterilizarea la autoclav.

În aceste cazuri se poate recurge la tindalizarea la 100° sau 70° şi în cazuri speciale la o singură încălzire timp de 60 de minute la 100°.

P. Ionescu-Stoian şi colab. (89) au demonstrat că dependent de natura substanţei active şi de alţi factori (pH, prezenţa agenţilor antioxidanţi, concentraţia substanţei, hipotonie) se pot realiza soluţii sterile şi prin încălzire 30—60 de minute la 100°.

Dacă se respectă însă condiţiile prevăzute la fiecare grupă de substanţe, orice inconvenient poate fi evitat.

Întrucît reuşita operaţiei sterilizării este legată de acurateţea modului de lucru, de sterilitatea componentelor, a ustensilelor şi a mediului, este recomandabil să se realizeze aceste operaţii în dispozitive cu circuit închis, folosind ansambluri de pîlnii şi recipiente gata montate şi sterilizate.

Pentru a evita pierderile, filtrările se efectuează prin pîlnii de sticlă sinterizată sub presiune sau uşor vacuum, aparatura fiind prevăzută cu un filtru de aer.

Sterilizarea prin căldură umedă se realizează în autoclav cu ajutorul vaporilor sub presiune, indicîndu-se pentru fiecare substanţă în parte temperatura şi durata de sterilizare.

După studii mai recente, sterilizarea cu vapori sub presiune în autoclav la 110° timp de 30 de minute nu oferă suficientă garanţie, datorită unor spori rezistenţi la această temperatură. În prezent se consideră că numai încălzirea la 120—125° în autoclav permite omorîrea microorganismelor vii atît a formei vegetative, cît şi a sporilor. Efectul sterilizării în aceste condiţii este echivalent unei sterilizări cu aer încălzit la 180° timp de 1 oră. Prin urmare, sterilizarea cu vapori sub presiune oferă avantajul de a atinge scopul urmărit, la o temperatură mai joasă. Eficacitatea acestui procedeu se datoreşte nu numai temperaturii şi umidităţii dar şi presiunii la care sînt supuşi vaporii, care le măreşte forţa de penetraţie.

Pentru reuşita operaţiei este necesar ca vaporii de apă să vină în contact cu materialul de sterilizat sau, dacă acesta este închis în recipiente, să fie în mediu apos.

Soluţiile injectabile uleioase sau în dizolvanţi organici anhidri nu se pot steriliza la autoclav. În aceşti dizolvanţi, microorganismele au o

Scanned with OKEN Scanner

rezistenţă mai mare şi se comportă ca în cazul căldurii uscate, necesitînd aceeaşi temperatură şi timp pentru a fi omorîţi.

Operaţia de sterilizare se efectuează în autoclave cu vapori de apă sub presiune. Este necesar ca tot aerul din autoclav să fie eliminat, spre a efectua operaţia numai cu vapori saturaţi. Pentru a se înţelege ce mare importanţă are sterilizarea cu vapori saturaţi şi greşelile care pot rezulta din rămînerea aerului în autoclav, se pot da rezultatele obţinute de F.Muntsch la sterilizarea la 122° a unor spori rezistenţi, în amestec de aer şi vapori.

Tabelul VII

Volum aer/vapori (%)	Timpul necesar omorîrii germenilor (minute)
100	55
75	42
50	36
35	23
15	9
10	5
0	5

Din tabelul VII rezultă diferenţe mari între timpul necesar omorîrii germenilor cu un amestec de aer şi vapori saturaţi la temperatura de 120°. În condiţiile de lucru arătate, germenii sînt omorîţi în 5 minute cu vapori saturaţi şi în 36 de minute cu amestec egal de aer şi vapori la temperatura de 120°.

Pentru eliminarea rapidă a aerului se poate folosi un autoclav cu pereţi dubli, în care vaporii pătrund de sus în jos, deplasînd prin partea inferioară aerul, care are o densitate specifică mai mare decît a vaporilor de apă. În cazul autoclavului obişnuit, cu un singur perete, trebuie lăsat jetul de vapori să se scurgă 2—3 minute, spre a se putea îndepărta tot aerul din autoclav. La acest tip de autoclav, vaporii se ridică de jos în sus, realizînd un amestec cu aerul, care este evacuat treptat.

Durata încălzirii şi temperatura la care se sterilizează preparatele injectabile variază după farmacopei. În farmacopeele mai vechi se indică mai mult temperatura de 110—120°, iar în cele mai noi, temperatura de 115—120°, timp de 20—30 de minute.

Pentru înţelegerea duratei şi a temperaturii optime de sterilizare cu vapori sub presiune, Konrich dă date experimentale preţioase.

În tabelul VIII sînt prezentate datele experimentale obţinute de Konrich pe spori de pămînt.

Durata de încălzire la temperatura indicată de farmacopei este în funcţie şi de volumul flacoanelor cu lichid. Temperatura lichidelor, mai ales în flacoane, nu creşte în aceeaşi măsură cu temperatura din interiorul autoclavului (102). În consecinţă, soluţiile din fiole vor atinge tempe-

Scanned with OKEN Scanner

ratura autoclavului mai repede decît cele din flacoanele mari, la acelaşi volum total de lichid.

Astfel, pentru sterilizarea unui flacon de 50 ml la 121° sînt suficiente 14 minute, iar pentru un flacon de 1 000 ml vor fi necesare 24 de minute.

Tabelul VIII

Temperatura vaporilor	Durata de încălzire pentru omorîrea sporilor
100°	20 ore
108°	7 ore
110°	2 ore
113°	30 minute
115°	15 minute
120°	6 minute
125°	4 minute
130°	1 minut
135°	1/2 minut

Durata de sterilizare este constituită din timpul de penetrare, care este dependent de volumul soluţiei de sterilizat şi din timpul de expunere, care este dat în tabelul IX.

Timpul de penetrare este pentru un flacon de 50 ml soluţie apoasă 2 minute, iar pentru un flacon de 1 000 ml, de 12 minute.

Tabelul IX

Relaţia între temperatura de sterilizare şi timpul de expunere

Presiune		Temperatură		Timp
atm.	lb (libre)	C°	F°	
1,7	10	115,5°	240°	30 de minute
2,0	15	121,0°	250°	12 minute
2,5	20	126,5°	260°	9 minute

Pentru calcularea duratei de sterilizare se va folosi ca cifră de bază timpul de expunere la temperatura indicată (30 de minute pentru temperatura de 115,5°), la care se adaugă timpul de penetrare (2 minute pentru un flacon de 50 ml soluţie). De exemplu : pentru sterilizarea a 50 ml soluţie la 115,5°, durata de sterilizare va fi 32 de minute, iar pentru sterilizarea a 1 000 ml soluţie, durata de sterilizare va fi de 54 de minute.

Calcularea duratei de sterilizare se face din momentul în care manometrul a indicat presiunea corespunzătoare temperaturii dorite (90, 91).

Unele autoclave sînt prevăzute cu termometru, pe care se urmăreşte temperatura la care se face sterilizarea. Cele mai multe sînt pre-

Scanned with OKEN Scanner

văzute numai cu manometru, iar temperatura este dedusă după tensiunea de vapori a apei, indicată de manometru.

Majoritatea manometrelor, la presiunea de 760 mm Hg, la punctul de fierbere al apei, indică presiunea 0 (atm). Altele, includ şi presiunea atmosferică, iar la punctul de fierbere al apei indică 1 atmosferă notată cu Atü (atmosphäre Überdruck).

Tabelul X

Relaţia între presiunea manometrică în atmosfere şi temperatură

Atm.	Atü	Temperatura
0,0	1,0	100,0°
0,1	1,1	102,6°
0,2	1,2	105,4°
0,3	1,3	107,5°
0,4	1,4	109,7°
0,5	1,5	111,7°
0,6	1,6	113,7°
0,7	1,7	115,5°
0,8	1,8	117,3°
0,9	1,9	118,9°
1	2,0	120,6°
2	3,0	133,9°
3	4,0	144,0°
9	10,0	180,3°

Tabelul XI

Relaţia între exprimarea presiunii în libre (pounds/inches^2) şi atmosfere (kg/cm^2)

atm.	1,00	1,38	1,40	1,60	2,00	2,40	3,60
lb.	0	5	6	10	15	20	40
C°	100	109	110	115	121	126	141
F°	212	228	230	239	250	259	286

1 inch = 25,3 mm 1 pound = 453,6 g

Din această cauză, corespondenţa între presiune şi temperatura dată în unele tratate nu este aceeaşi.

Literatura exprimă uneori presiunea în libre (lb) = pounds/inches^2, iar temperatura în grade Fahrenheit (F°). În tabelul XI este dată corelaţia între aceste exprimări.

Scanned with OKEN Scanner

Sterilizarea se execută în autoclave de diferite tipuri (fig. 19).

Reguli practice La sterilizarea în autoclav se va ţine seama de următoarele reguli practice :

1. În autoclav se va introduce apă distilată. Dacă se foloseşte apă comună, prin evaporarea ei se formează cruste cu timpul, datorită sărurilor pe care le conţine. Din această cauză poate avea loc fenomenul de calefacţie şi crustele care se desprind vor împroşca flacoanele şi le pot sparge.

2. Autoclavul trebuie să conţină o anumită cantitate de apă. Dacă apa din cazanul autoclavului este în cantitate prea mică, cantitatea de vapori realizată poate fi insuficientă. Temperatura nu va corespunde cu presiunea indicată de manometru şi sterilizarea nu se va face cu vapori saturaţi. Pentru a realiza un mediu de vapori saturaţi, vaporii formaţi trebuie să fie în contact şi în echilibru cu lichidul din care provin. De aceea se recomandă ca după fiecare sterilizare să se completeze apa evaporată din cazane.

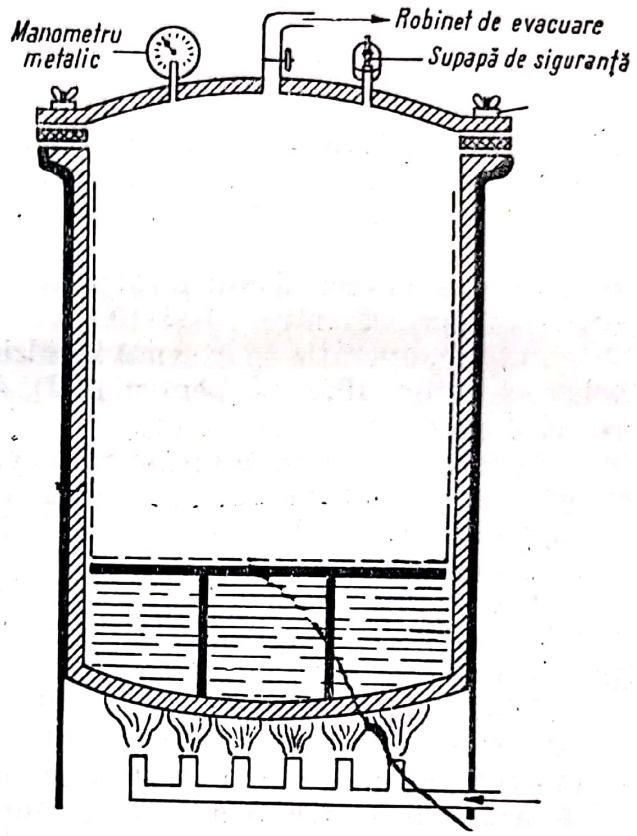

Fig. 19. — Autoclav.

3. Şuruburile capacului nu trebuie strînse prea tare, spre a se evita deteriorarea rapidă a garniturii. Din aceleaşi motive se recomandă ca în timpul repausului, capacul să fie ridicat şi sprijinit.

4. Se verifică din cînd în cînd funcţionarea supapei de siguranţă şi la nevoie se reglează, slăbind sau strîngînd arcul supapei, spre a răspunde la presiunea maximă suportabilă de cazanul autoclavului.

5. Manometrul se verifică anual cu ajutorul unui termometru maximal şi în lipsă cu ajutorul tuburilor de control. Verificarea supapei de siguranţă şi a manometrului se face de către Serviciul de metrologie.

6. Înainte de a aprinde flacăra, se deschide robinetul pentru vapori.

7. Este foarte important ca robinetul să fie închis după ce tot aerul a fost eliminat din autoclav. Altfel se va ajunge la o sterilizare defectuoasă, deoarece nu va mai fi concordanţă între presiune şi temperatură, forţa elastică a aerului fiind alta decît a vaporilor de apă.

8. După ce materialul a fost sterilizat, se reduce flacăra treptat şi robinetul se deschide numai după ce presiunea a scăzut la 0. Dacă se deschide robinetul înainte de a coborî manometrul la 0, temperatura din

cazan scade repede, iar temperatura din flacoane sau fiole rămîne mai mare ca 100°. Lichidul intră în fierbere, creează o tensiune de vapori corespunzătoare, care va duce la expulzarea dopului sau la spargerea fiolelor (92).

9. Dacă se sterilizează flacoanele închise cu dop de vată, gîtul flaconului şi dopul respectiv trebuie legat cu tecturi din hîrtie cerată, spre a se împiedica udarea vatei de către vaporii condensaţi.

Sterilizarea prin încălziri repetate (tindalizarea)

Substanţele medicamentoase care în mediu apos suportă încălzirea la temperaturi moderate, dar se descompun peste 100°, se sterilizează prin încălziri repetate (93).

Sterilizarea prin încălziri repetate, numită şi sterilizare discontinuă sau fracţionată, constă din încălzirea repetată a preparatelor, la o temperatură cuprinsă între 70 şi 100°.

Practic, operaţia se execută încălzind preparatele într-o baie sau autoclav cu vapori fluienţi (pentru 100°), de 3—4 ori, la interval de 24 de ore, cîte 30 de minute — 1 oră.

În intervalul dintre încălziri, preparatele se menţin la temperatura camerei. Temperatura la care se încălzesc este în funcţie de stabilitatea substanţei active şi de măsura în care lichidul este sau nu prielnic dezvoltării microorganismelor.

Aşa, de exemplu, soluţia izotonică de glucoză se sterilizează prin tindalizare la 100°, fiindcă este stabilă la această temperatură şi constituie un mediu favorabil creşterii microorganismelor.

Tyndall, autorul metodei, explică astfel mecanismul sterilizării pe această cale : la prima încălzire sînt omorîte microorganismele în stare vegetativă, iar sporii rezistă ; în intervalul dintre încălziri, sporii se dezvoltă, ajung în forme vegetative şi sînt omorîţi prin încălziri ulterioare. Această sterilizare se bazează pe faptul că protoplasma celulară a organismelor vii este coagulată la 65—70° şi în consecinţă microorganismele sînt omorîte la această temperatură. La temperatura camerei sau preferabil la 30°, sporii germinează şi formele adulte sînt omorîte la încălzirile ulterioare. Aşa cum remarcă F. Gstirner în comentariul la DAB VI, Supl. III, ipoteza lui Tyndall este valabilă cînd sporii se găsesc în condiţii favorabile de germinare. Or, în majoritatea cazurilor, substanţele medicamentoase nu creează în soluţie apoasă medii de cultură prielnice. De asemenea, mediul acid sau alcalin contribuie la crearea unor condiţii nefavorabile pentru germinarea sporilor. Deci se poate presupune că sporii pot rămîne multă vreme închistaţi, fără să treacă în forme vegetative, care pot fi omorîte prin încălzire ulterioară.

Sterilizarea prin încălziri repetate este explicată pe principiul osmozei : în prima fază, membranele microorganismelor absorb apă şi se umflă, devenind apoi accesibile unui atac ulterior al apei încălzite. Prin tratamente ulterioare, cuticula îşi modifică permeabilitatea, protoplasma este coagulată, ceea ce produce moartea sporilor.

Scanned with OKEN Scanner

Sterilizarea la 100°

Această metodă nu este admisă de *F.R. VIII*, decît în cazuri speciale. În aceste cazuri speciale se includ acele preparate care constituie medii neprielnice pentru creşterea microorganismelor, datorită acţiunii slab bactericide sau bacteriostatice a substanţei şi a stabilizanţilor sau condiţiilor nefavorabile create de pH-ul soluţiei. În asemenea cazuri, acţiunea acestor factori, cumulată cu încălzirea la 100° timp de 60 de minute, conduce la rezultate asemănătoare cu sterilizarea la 120° cu vapori sub presiune (29).

Cazurile în care soluţiile injectabile se pot steriliza la 100° timp de 60 de minute au fost stabilite experimental, folosindu-se în acest scop o tulpină de *Baccilus subtilis*, care, în condiţii normale, poate fi omorîtă numai la 120° în autoclav cu vapori sub presiune timp de 15—30 de minute.

Sterilizarea la 100° se realizează de preferinţă în autoclav cu vapori fluienţi, lăsînd robinetul autoclavului deschis tot timpul operaţiei.

Această operaţie se mai poate realiza şi pe baie de apă în fierbere, supraveghind ca nivelul apei din baie să fie tot timpul la nivelul lichidului din flacoane.

Pe baza datelor experimentale obţinute rezultă că următoarele soluţii injectabile se pot steriliza la 100° timp de 60 de minute, dacă sînt preparate după prevederile F.R. VIII:

— clorhidrat de procaină, 1, 2, 4 şi 8%;
— clorhidrat de procaină 4% şi adrenalină;
— iodură de sodiu, 10%
— clorură de sodiu, 0,9%;
— salicilat de sodiu, 10 şi 20%;
— metenamină, 25%;
— izoniazidă, 2,5%;
— glucoză, 33%;
— sulfatiazol sodic, 20%;
— pentazol, 10%;
— pentazol 10% cu efedrină;
— clorhidrat de tiamină, 2,5 şi 5%;
— sulfat de stricnină, 1 ‰;
— clorhidrat de morfină;
— hidromorfon cu atropină;

precum şi următoarele soluţii injectabile:

— Clorhidrat de procaină 1 g
Clorură de sodiu 0,3 g
Acetonbisulfit de sodiu 0,2 g
Apă la 100 ml

— Salicilat de sodiu 20 g
Bisulfit de sodiu 0,8 g
Acid benzoic 0,1 g
Apă la 100 ml

Scanned with OKEN Scanner

La unele preparate din cele menţionate, încălzirea la 100° asigură sterilizarea chiar şi după o durată mai scurtă de 60 de minute; astfel, soluţiile injectabile de clorhidrat de procaină 8%, clorhidrat de procaină stabilizată cu 0,2% acetonbisulfit de sodiu, iodură de sodiu 10%, salicilat de sodiu 20% stabilizat cu acid benzoic şi bisulfit de sodiu, sulfatiazol sodic 20% şi clorhidrat de tiamină 2,5 şi 5%, pot fi sterilizate la 100°, timp de 30 de minute.

c) Sterilizarea prin filtrare

Dacă se trec soluţiile injectabile prin filtre speciale, ai căror pori au dimensiuni microscopice, se obţin soluţii sterile (94). Această metodă se aplică numai soluţiilor apoase. Metoda nu se aplică la soluţii uleioase, suspensii sau emulsii injectabile. Soluţiile injectabile uleioase nu pot fi sterilizate prin această metodă, căci măresc permeabilitatea filtrului pentru bacterii. În acest scop se folosesc diferite materiale poroase, cu porii de un micron sau mai mici, sau materiale fibroase stratificate şi presate.

Pe această cale, microorganismele şi sporii sînt îndepărtaţi. Aceste materiale filtrante îndepărtează microorganismele atît mecanic, datorită diametrului redus al porilor, cît şi fizic prin adsorbţia lor la nivelul porilor. La sterilizarea prin filtrare, dacă se depăşeşte capacitatea de adsorbţie, microorganismele trec prin materialul filtrant fără să fie reţinute.

Prin filtrare bacterială, virusurile nu sînt îndepărtate. Unii autori consideră totuşi că prin filtrare bacterială, cantitatea virusurilor este redusă datorită adsorbţiei pe materialul filtrant şi îndepărtării particulelor mai mari pe care, de asemenea, virusurile sînt adsorbite. După alţi autori nu se pune problema îndepărtării virusurilor din soluţiile injectabile, deoarece medicamentele nu conţin virusuri (95).

Filtrarea bacterială se aplică *numai* în acele cazuri în care nu este posibilă aplicarea sterilizării prin căldură. Ea face parte integrantă din tehnica aseptică şi, ca atare, soluţiilor filtrate pe cale bacterială trebuie să li se adauge agenţi antimicrobieni.

Pentru filtrarea bacterială sînt utilizate diferite tipuri de filtre care se deosebesc prin natura materialului filtrant. Cele mai utilizate sînt: filtrele de asbest, de sticlă sinterizată, de pămînt silicios şi de porţelan poros.

Filtrele de asbest. Cel mai răspîndit filtru bacterial de acest gen este filtrul Seitz (Kreuznach), constituit dintr-un recipient de metal argintat, cu fund mobil şi suport pentru discul filtrant de asbest. Piesele acestui filtru sînt asamblate cu şuruburi (fig. 20).

Filtrarea este eficientă după îmbibarea materialului filtrat cu apă (soluţiile alcoolice sau uleioase nu se filtrează pe cale bacterială prin astfel de filtru, deoarece nu îmbibă materialul).

După porozitate, plăcile filtrante sînt marcate:

— Seitz EK — pentru microorganisme mai mari, ca: drojdii, ciuperci şi sporii lor;

Scanned with OKEN Scanner

— Seitz EKS; EKS I; EKS II — pentru germenii patogeni din ce în ce mai mici.

Avantajul principal al acestor filtre este posibilitatea înlocuirii discurilor filtrante după întrebuinţare.

Filtrarea prin aceste filtre se poate face la presiune pozitivă, cu ajutorul bioxidului de carbon sau al azotului sub presiune (tipul Manteufel) sau la presiune negativă cu ajutorul unei pompe de apă (tipul Uhlenhut-Manteufel). Filtrarea sub presiune este avantajoasă, căci evită spumificarea soluţiilor ce conţin conservanţi tensioactivi (fenomen ce are loc cînd se utilizează vidul).

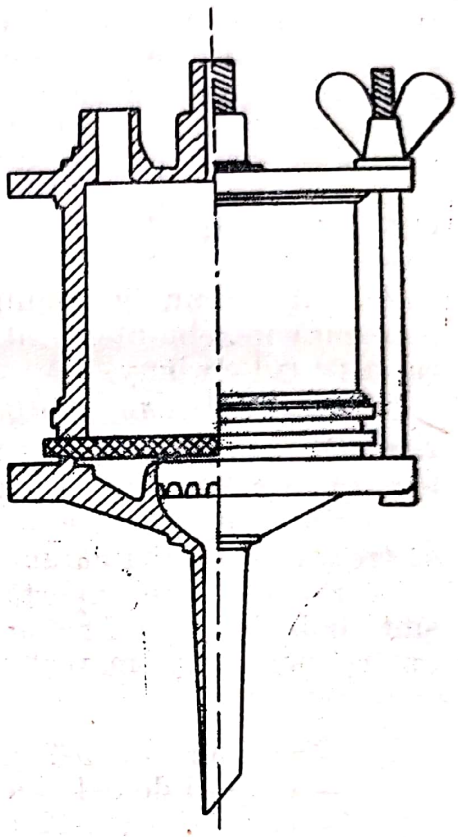

Fig. 20. — Filtru Seitz.

Din cauza impurităţilor pe care le conţin fibrele de asbest, lichidul care trece poate fi alcalin datorită carbonaţilor de magneziu. Dacă se filtrează apă cu pH 6,3 printr-o placă filtrantă de asbest, primele porţiuni au pH-ul 7,6 iar porţiunile strînse după 50 ml au pH-ul 9,3 (95).

Tot din asbest pot trece şi urme de fier cu impurităţi care pot crea incompatibilităţi cu substanţele cu funcţii fenolice. Pentru controlul prezenţei fierului se recomandă trecerea prin filtrul Seitz a unei soluţii de acid salicilic $1^0/_{00}$. Dacă soluţia trece incoloră, se dovedeşte absenţa ionilor ferici. Este preferabil ca aceste filtre să fie în prealabil spălate cu acid clorhidric diluat 1 %, spre a se îndepărta urmele de alcali şi impurităţile de fier şi apoi se spală cu multă apă (96); de asemenea se recomandă plasarea sub stratul filtrant a unei ţesături fine de material plastic (pentru a reţine fibrele de asbest, eventual desprinse) (97).

Unii semnalează că filtrul Seitz poate adsorbi principii activi şi în consecinţă pot rezulta soluţii subdozate (98, 99). Această subdozare se poate datori şi modificării pH-ului lichidului din cauza alcalinităţii asbestului, ceea ce poate duce la precipitarea unor substanţe cum sînt sărurile de alcaloizi (100).

Filtrele de sticlă sinterizată sînt constituite din pîlnii de sticlă de forme diferite, prevăzute cu o placă poroasă şi o tijă de scurgere.

Fundul poros este obţinut prin presarea la cald a pulberii de sticlă de diferite granulaţii, ceea ce duce la obţinerea de diferite porozităţi.

Figura 21 reprezintă un tip de astfel de filtru de sticlă sinterizată.

În scopul filtrării bacteriale se folosesc filtrele G 5, G 3, G, M şi F (Schott u. Gen. Jena).

Efectul filtrant la filtrele de sticlă sinterizată este dependent de dimensiunile porilor, sarcina electrică, adsorbţia, cantitatea de substanţă

în suspensie, temperatură şi presiune. Un studiu asupra eficacităţii acestui mod de filtrare cu filtrele sinterizate a fost efectuat de O. Gross (103).

Adsorbţia principiilor active la filtrele de sticlă este neînsemnată (98, 101).

Filtrele de sticlă sinterizată trebuie spălate prima dată cu acid clorhidric fierbinte şi apoi clătite cu apă multă. După întrebuinţare se sterilizează prin trecerea unui curent de aer fierbinte sau vapori fierbinţi, timp de 30 de minute, în sensul invers al filtrării.

Dacă filtrarea este îngreuiată prin astuparea porilor filtrului, acesta se va spăla prin tratare cu 5-10 ml acid sulfuric, în care s-a dizolvat 1% azotat de potasiu, încălzit la 80°. Se menţine în contact peste noapte şi apoi se spală pînă la absenţa ionilor sulfat.

Un dispozitiv de filtrare, care utilizează o placă de sticlă poroasă G 5, este aparatul de filtrare a germenilor A.P.A., cu sau fără bombă de presiune (104, 105).

Mai simplu de manipulat este dispozitivul cu membrană pentru o singură întrebuinţare introdus în seringă (106, 107), care funcţionează ca şi filtrul Swinny.

Filtrele de pămînt silicios, cunoscute şi sub numele de *bujii filtrante Berkefeld* sau *Mandler*, au forma unor eprubete prevăzute cu o garnitură metalică cu tub de evacuare.

Ele sînt marcate după presiunea necesară pentru a forţa aerul să treacă prin bujia cufundată în apă.

Filtrele care suportă 0,6 atmosfere, fără să lase aerul să treacă, sînt îndeajuns de fine pentru a opri microorganismele. Aceste filtre au trei porozităţi, marcate astfel:

	Berkefeld	*Mandler*
— cu pori de 5-7 μ	N (*normal durchlässig*)	regular
— cu pori de 3-4 μ	W (*wenig durchlässig*)	fine
— cu pori de 8-12 μ	V (*viel durchlässig*)	preliminar

Pentru curăţire se trece apă sub presiune în sensul invers filtrării (cu precauţie pentru a nu deteriora filtrul) şi se freacă cu peria. Se poate uşura operaţia prin fierbere în soluţie de carbonat de sodiu 2% urmată de clătire cu apă multă. Dezinfectarea filtrelor se poate face cu soluţie de cloramină. Sterilizarea se face prin încălzire de trei ori cîte 30 de minute la 120°. În timpul nefolosirii filtrului, sterilitatea acestuia poate fi asigurată cu soluţii de agenţi oligodinamici (108).

Un dezavantaj al filtrelor Berkefeld şi Mandler este eventualitatea unor fisuri ascunse, ceea ce duce la nesiguranţă în privinţa sterilităţii soluţiilor filtrate.

De asemenea, într-un filtru poros se pot dezvolta bacterii, care, prin filtrare, pot contamina soluţiile injectabile (109).

Un alt dezavantaj îl constituie curăţirea greoaie şi faptul că garnitura metalică în cursul sterilizării, dilatîndu-se mai repede, deteriorează filtrul.

Filtrele de porţelan poros. Mai des utilizate sînt *filtrele Selas*, *bujiile Pasteur-Chamberland* şi *filtrele Doulton*.

Scanned with OKEN Scanner

La filtrele Selas, garnitura metalică este detaşabilă, ceea ce prezintă un avantaj faţă de filtrele Berkefeld.

Filtrele Selas au 8 dimensiuni şi 7 porozităţi diferite. Pentru filtrarea bacterială interesează numai următoarele grade :

— gradul 0,15 cu raza porilor 1,40 μ;
— gradul 0,20 cu raza porilor 0,85 μ;
— gradul 0,30 cu raza porilor 0,60 μ.

Bujiile filtrante Selas pot fi curăţite prin frecare cu o perie aspră, clătire, spălare inversă cu apă, soluţii acide sau alcaline, sau cu soluţii de detergenţi. Ele pot fi sterilizate prin autoclavare sau calcinare la 1200° în cuptorul electric.

Bujiile Pasteur-Chamberland sînt marcate L_1, L_2 . . . L_9 după gradul porozităţii, L_5 fiind potrivită filtrării soluţiilor injectabile.

Din cele arătate se observă că filtrarea bacterială este eficientă, expeditivă şi aplicabilă acolo unde o sterilizare prin căldură este contraindicată. Datorită însă unor dezavantaje legate de necesitatea unui echipament de realizare a vidului sau presiunii, de dificultatea curăţirii şi sterilizării aparaturii, de nesiguranţa sterilităţii, de modificarea pH-ului sau a concentraţiei soluţiei filtrate etc., ea nu a putut fi generalizată (110).

Cum filtrarea bacterială este totuşi indispensabilă în unele cazuri, farmacistul va alege pentru această operaţie acel filtru care prezintă minimum de dezavantaje.

Recomandabile sînt filtrele cu placă de sticlă sinterizată G 5, care nu lasă scame, nu influenţează soluţia filtrată, nu reţin prin îmbibare soluţie, iar prin adsorbţie reţin cantităţi neglijabile de principii activi.

d) Prelucrarea pe cale aseptică

Prelucrarea pe cale aseptică este un procedeu prin care se evită introducerea microbilor într-un preparat. Această tehnică urmează a fi aplicată ori de cîte ori principiul activ din soluţie nu poate fi încălzit. Ea face parte integrantă din procedeul de sterilizare prin filtrare bacterială şi este recomandabilă în toate cazurile cînd se prelucrează soluţii injectabile, indiferent dacă preparatul este ulterior sterilizat. Pentru a micşora posibilitatea de contaminare a soluţiei, farmacistul va lua măsuri speciale : spălarea mîinilor, acoperirea gurii şi a nasului cu o mască dublă de tifon, schimbarea halatului de lucru cu un halat steril, acoperirea părului cu o bonetă.

Masa de lucru trebuie să fie ştearsă bine de praf şi dezinfectată; dacă este posibil se va lucra într-o boxă special amenajată. Ar fi de dorit ca în apropiere să fie instalată o sursă de ultraviolete.

Este recomandabil ca acolo unde este posibil să se sterilizeze în prealabil substanţele termostabile (51). Pentru aceasta, farmacistul trebuie să aibă, după caz, pregătite, gata sterilizate, vesela, recipientele, vehiculul şi eventual unele ingrediente termostabile sterilizate.

Scanned with OKEN Scanner

Ustensilele utilizate în farmacie la prepararea soluţiilor injectabile sînt : pîlniile de sticlă cu filtru plisat, cilindrii gradaţi, paharele cilindrice şi conice. Ele se sterilizează la căldură uscată în etuvă la 160°, timp de 2 ore, ambalate în hîrtie groasă şi introduse într-un sac de hîrtie.

Mai sînt folosite sticle de ceas, baghete, recipiente prevăzute cu dopuri de sticlă sau de cauciuc, spatule, linguriţe metalice etc.

La acestea, Murphy, Allen şi Mangiaracine (111) adaugă următorul echipament : 3 pîlnii din sticlă sinterizată tip Büchner a 150 ml, 2 flacoane pentru vid a 250 ml, o pompă aspiratoare de apă. Necesitatea a trei ansambluri de pîlnii este justificată de tipurile diferite de soluţii injectabile care urmează a fi filtrate. Aceiaşi autori dau indicaţii de sterilizare rapidă a veselei şi recipientelor la autoclav.

Sterilizarea flacoanelor, a borcanelor şi a altor instrumente de sticlă se face în modul următor : se clătesc bine cu apă distilată, lăsînd în interior o mică cantitate ; dopurile de sticlă sînt înlocuite în timpul sterilizării cu tampoane de vată permeabile pentru vaporii de apă şi sterilizate la o temperatură de 121°, timp de 15 minute. Dopurile şi alte ustensile de cauciuc pot fi sterilizate la autoclav, 20 de minute, la 121° sau prin fierbere 60 de minute în apă. Dacă se adaugă 2% fenol, timpul de fierbere se poate reduce la 30 de minute. Dopurile de cauciuc nefolosite vor fi fierte 30 — 60 de minute în soluţie de carbonat de sodiu 5%, apoi spălate cu apă fierbinte şi abia după spălare cu apă rece vor fi sterilizate ca mai sus.

Dopurile sau piesele din material plastic se sterilizează prin fierbere, timp de 30 de minute, în apă conţinînd un conservant.

Dacă materialul plastic nu suportă temperatura de 100°, se încălzesc la temperatura pe care o suportă, în prezenţa conservantului, un timp mai îndelungat.

Pîlniile Seitz şi alte filtre bacteriene cu garnituri metalice pot fi fierte timp de 20 de minute în apă la care s-a adăugat 5% fenol, 2% crezol saponat sau 2% carbonat de sodiu.

Spatulele, sticlele de ceas, linguriţele metalice, vor fi flambate.

Sterilizarea vehiculului

Apa distilată sau soluţiile tampon se vor steriliza la autoclav la 121°, timp de 30 de minute, în recipiente de 100 ml sau mai mari, după necesităţi.

După prelevarea cantităţii prevăzută în formulă, restul soluţiei nu se mai utilizează.

Uleiurile vegetale de floarea-soarelui, măsline sau arahide şi uleiul de parafină se vor steriliza o oră la 160° în vase conice de cel mult 50 ml capacitate astupate cu vată. Dacă se depăşeşte această cantitate timpul de expunere trebuie prelungit.

Glicerina, propilenglicolul şi polietilenglicolii se vor steriliza tot la 160°, timp de o oră.

Scanned with OKEN Scanner

Sterilizarea substanţelor medicamentoase termostabile

Substanţele medicamentoase se sterilizează la temperaturi sub punctul lor de fuziune, în recipiente mici (eprubete) conţinînd cel mult 5 g material.

Dacă se sterilizează cantităţi mai mari de substanţe uscate, acestea se vor întinde în straturi subţiri de 0,5 cm pentru a asigura pătrunderea căldurii în timpul cel mai scurt.

Exemplu : calomelul poate fi sterilizat 1—2 ore la 170° ; sulfamidele, 3 ore la 140° sau 1 oră şi jumătate la 155°.

Preparatele prelucrate aseptic se vor utiliza în cîteva ore dacă nu li s-au adăugat agenţi antimicrobieni.

Pe produsele preparate prin tehnica aseptică se vor aplica etichete cu specificaţia : "Preparat aseptic".

Pentru a considera un medicament steril după aceste procedee ar trebui să fie supus mai întîi controlului bacteriologic. Or, acest control nu se poate practica la medicamentele preparate în farmacii, deoarece ele sînt date imediat în consum.

Aşa cum s-a mai afirmat, ori de cîte ori se recurge la preparare pe cale aseptică, se asociază şi alte procedee şi mai ales procedeul antiseptizării preparatelor cu anumite substanţe, spre a omorî microorganismele eventual prezente în preparatul injectabil (102, 112).

Asocierea cu substanţe chimice, denumite şi conservanţi, se practică şi în cazul preparatelor multidoze. Această asociere are drept scop evitarea riscului infectării cu bacterii din aer, prin prelevări repetate ale dozelor din flacon (113).

Substanţele conservante trebuie să fie lipsite de nocivitate pentru organism, să fie compatibile cu substanţa activă şi să posede o mare putere bactericidă, spre a putea omorî microorganismele eventual prezente, într-un interval scurt, în cel mult 60 de minute pentru preparatele realizate în farmacii şi 24—48 de ore pentru cele realizate în industrie.

e) Sterilizarea cu ajutorul radiaţiilor

Camerele pentru sterile şi boxele sterile trebuie să fie, pe cît posibil lipsite de microorganisme. În fabricile de medicamente care prelucrează medicamentele pe cale aseptică, încăperile sînt sterilizate, iar aerul se înnoieşte printr-o instalaţie prin care circulă aer proaspăt filtrat şi steril.

Personalul lucrează cu halate, mască de tifon şi încălţăminte sterilă, iar capul este acoperit cu bonetă sterilizată.

Pentru sterilizarea aerului din încăperi se folosesc în special razele ultraviolete. În boxe sau în camere se montează lămpi sau becuri care emit radiaţii ultraviolete şi aerul este expus un timp determinat acestor radiaţii.

Rezultate bune se obţin şi prin pulverizarea încăperilor cu aerosoli, folosind în acest scop un amestec de glicoli, preferabil trietilenglicolul.

Radiaţiile ultraviolete nu se pot folosi la sterilizarea soluţiilor injectabile, putînd produce descompunerea substanţei active. Ele nu traversează peretele recipientelor.

Scanned with OKEN Scanner

De mai mulţi ani şi radiaţiile γ sînt tot mai mult discutate în scopul obţinerii de materiale sterile. Acest mod de sterilizare este cunoscut şi sub numele de sterilizare prin iradiaţii la rece (114, 115).

Intensitatea acestor radiaţii se măsoară în "radii".

Un „rad" corespunde la o energie absorbită de 100 ergi/1 g de mediu; în sterilizarea prin iradiaţii se foloseşte megaradul, care corespunde la un aport de energie de 10^8 ergi/1 g (1 milion de radii) şi la o creştere a temperaturii de 2,4°/1 g apă.

Pentru razele X şi γ se mai foloseşte unitatea radiologică roentgenul, care se notează cu "r". 1 r corespunde la 0,83 radii în aer şi la 0,93 radii în apă, în ultimul caz roentgenul corespunde aproape unui rad.

Principiul pe care se bazează acţiunea sterilizantă constă din administrarea unei doze determinată de energie (absorbită), capabilă să producă transformări ireversibile şi moartea microorganismelor.

Spre deosebire de razele ultraviolete, radiaţiile γ pătrund prin materialele obişnuite, ceea ce oferă posibilitatea de a se putea steriliza materiale ambalate.

Cercetările din ultimii ani au urmărit să stabilească cantitatea de energie absorbită de către microorganisme pentru a produce moartea lor, precum şi realizarea de instalaţii industriale, care să poată steriliza cantităţi mari de materiale.

Acest procedeu nu-şi găseşte încă o largă aplicare deoarece în cazul preparatelor medicamentoase labile pot avea loc descompuneri chimice şi de aceea procedeul necesită încă studii.

Avînd în vedere însă economicitatea sterilizării cu radiaţii, se întrezăreşte posibilitatea aplicării acestui procedeu în industria de medicamente.

De altfel în ultimii ani s-au publicat brevete cu instalaţii pentru sterilizarea medicamentelor prin iradiaţii.

Din studiile efectuate se pot trage unele concluzii asupra efectelor radiaţiilor γ. Astăzi se cunoaşte că doza necesară sterilizării este influenţată de anumiţi factori. Aşa de exemplu, pentru omorîrea bacilului Coli în oxigen sînt necesare doze de trei ori mai mici decît în mediu de azot. Substanţele organice, ca acizii aminaţi, albuminele, acidul ascorbic, pot avea efect protector asupra microorganismelor faţă de radiaţiile γ.

Dozele de 2—2,5 megaradii sînt considerate ca satisfăcătoare pentru sterilizarea preparatelor farmaceutice. La această doză, polivitaminele, procain-penicilina, cortizonul, ACTH-ul, alcaloizii, sulfamidele, plasma, antibioticele în stare uscată (penicilina, neomicina, polimixina, streptomicina, bacitracina) nu suferă alterări. La antibiotice s-a observat o slabă coloraţie, fără pierdere din activitate.

Unii compuşi organo-minerali, şi vitamina B_{12}, sînt alteraţi la doza de 2,5 megaradii. Alterări parţiale se mai sesizează la soluţiile de maleat de ergotamină, sulfat de atropină, sulfat de morfină etc. în timp ce substanţele respective se menţin nemodificate. Doze de 5—8,3 megaradii provoacă descompunerea a numeroase substanţe: la penicilina G apar produşi toxici, în schimb acetatul de cortizon este stabil chiar la 6—14 milioane radii.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţia de glucoză, fructoză, zaharoză şi unele unguente sufăr descompuneri sub acţiunea radiaţiilor γ.

Deşi s-au publicat multe lucrări care demonstrează valoarea aceste metode de sterilizare şi indicaţiile pe care le are, totuşi se păstrează încă rezerve la folosirea ei pentru soluţiile injectabile.

Radiosterilizarea se face cu o doză sterilizantă maximă de 2,5 megarad, care asigură sterilizarea tuturor soluţiilor întîlnite în practica farmaceutică.

Trebuie arătat însă că soluţiile injectabile în multe cazuri nu prezintă medii prielnice pentru creşterea microorganismelor şi de aceea radiosterilizarea se poate obţine şi la doze inferioare dozei maxime arătate. De aceea se impune cercetarea fiecărui preparat injectabil în parte, pentru stabilirea dozei sterilizante, care însă să nu producă modificări în structura componentelor active.

Catgutul poate fi sterilizat cu peste 2 megaradii, fără a-şi modifica calităţile fizico-mecanice.

Doza de 3 — 4 megaradii nu produce modificări asupra materialelor confecţionate din fibre celulozice, metale, aliaje sau materiale plastice. Recipientele din sticlă se închid la culoare.

f) Steriliza ea în industrie

Fiolele umplute şi închise se introduc în casete speciale care se aşază ordonat pe cărucioare, apoi sînt împinse pe un transportor special cu trei niveluri pe care sînt dispuse cărucioarele. Aceste cărucioare sînt introduse în sterilizator, apoi se închid uşile etanş.

Sterilizatorul prevăzut în figurile 23, 24 şi 25 este realizat de firma Küster. El se deosebeşte de autoclavul obişnuit prin faptul că sterilizarea este precedată de producerea unei depresiuni în spaţiul de lucru şi de o preîncălzire.

Sterilizatorul Küster se compune din următoarele părţi :

A. *Sterilizatorul propriu-zis* (fig. 21); corpul sterilizator (1); man-

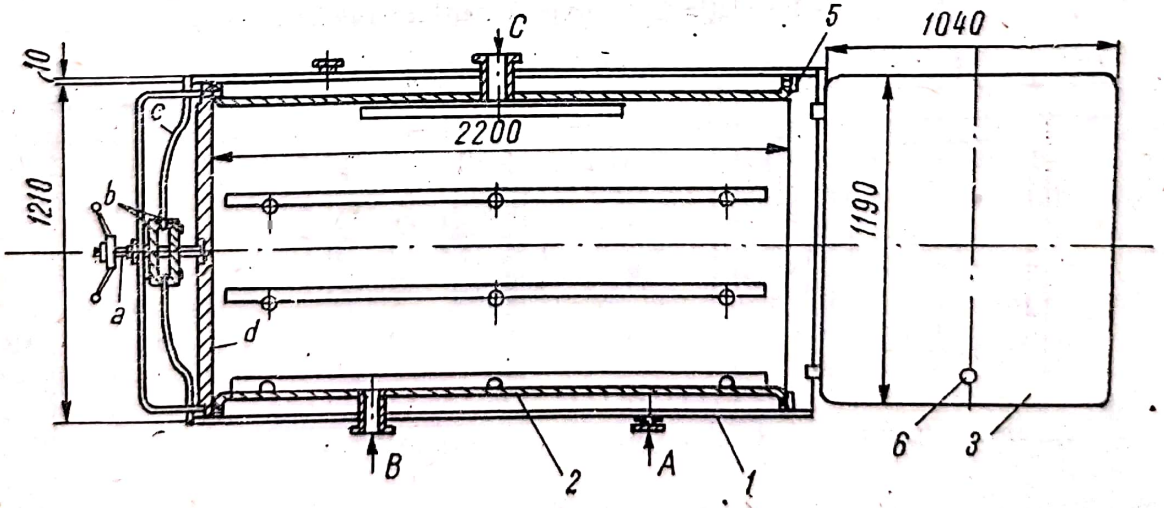

Fig. 21. — Sterilizator tip Küster

taua de încălzire (2); uşile cu sistem închidere etanşă (3); garniturile de etanşare din cauciuc (4); sistemul de ghidare şi susţinere a cărucioarelor cu casetele (5); robinetele pentru aerisire (6).

B. *Instalaţia de deservire* formată din conducte de abur, apă şi pompa de vid (fig. 24).

C. *Tabloul de comandă* montat în partea din faţă a aparatului (fig. 25). Acesta este format din următoarele elemente:

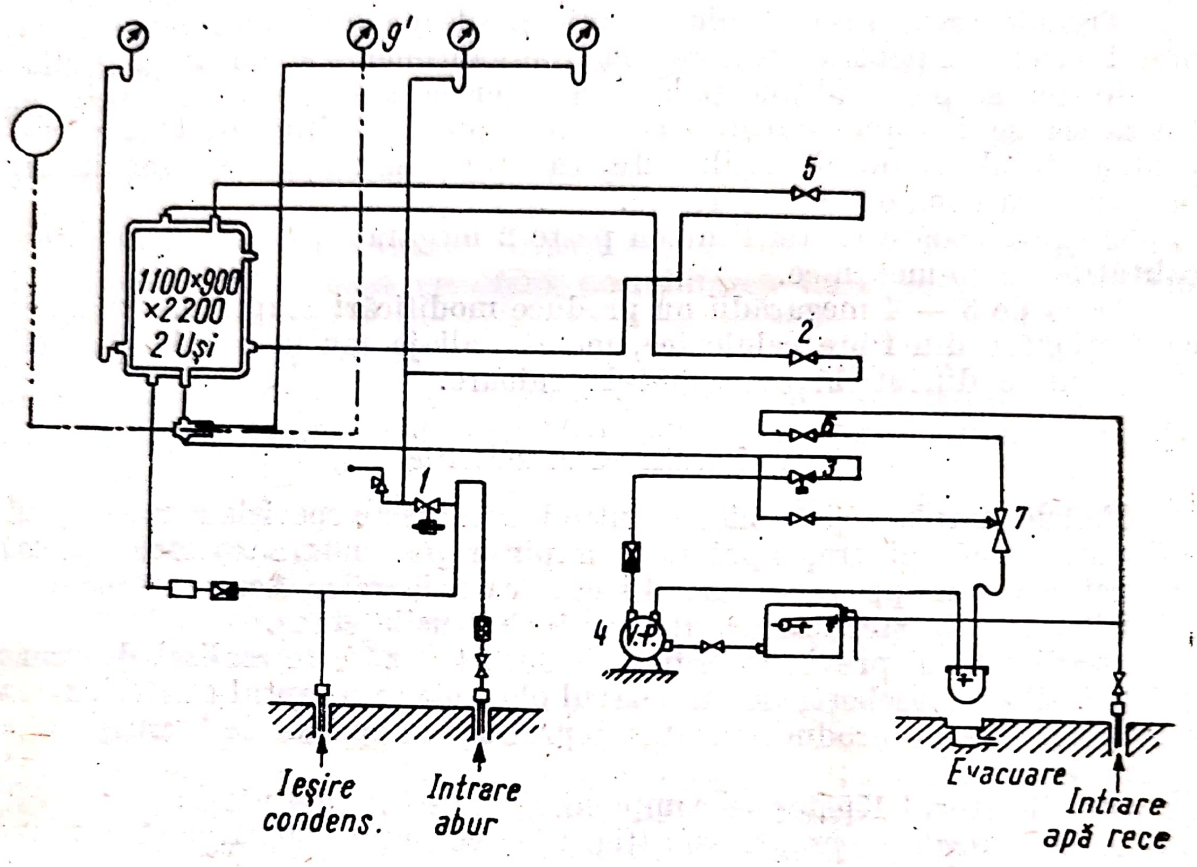

Fig. 22. — Instalaţia de deservire a sterilizatorului Küster.

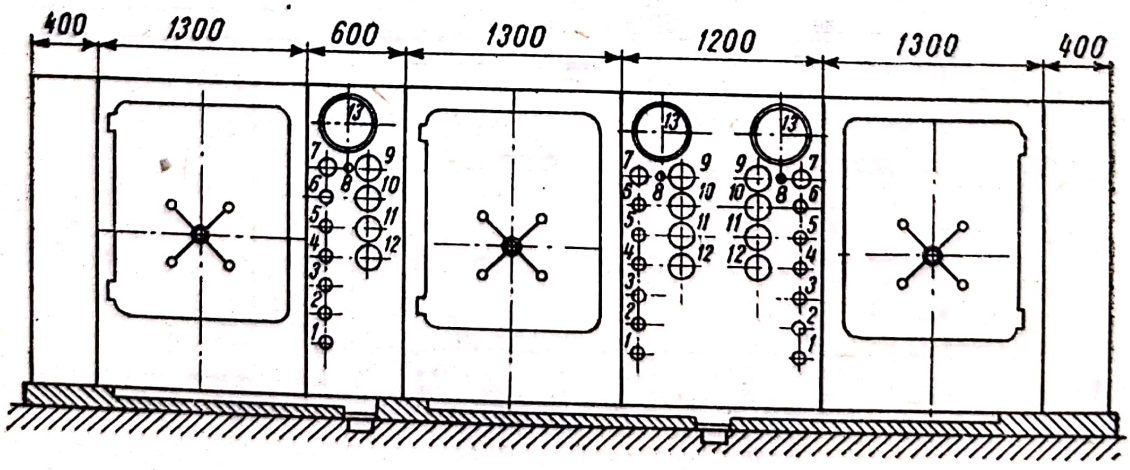

Fig. 23. — Tabloul de comandă al sterilizatorului Küster.

a) *Robinete* pentru : 1) evacuarea aburului ; 2) preîncălzire ; 3) micro-întrerupător ; 4) pompă de vid ; 5) sterilizare ; 6) punerea în funcţiune a ejectorului ; 7) ejector ; 8) ceas cu sonerie ; 9) termometru manometric.

b) *Manometre* pentru măsurarea presiunii aburului : 10) sterilizare ; 11) preîncălzire ; 12) coloană ; 13) termometru înregistrator.

Modul de funcţionare al sterilizatorului

La deschiderea robinetului de preîncălzire (2), aburul pătrunde în spaţiul de preîncălzire cuprins între manta şi corpul sterilizatorului. Timpul optim necesar preîncălzirii este de 15 — 20 de minute. În acest interval, căldura se transmite spaţiului de sterilizare şi de aici fiolelor, astfel că acestea se încălzesc progresiv, pînă la o temperatură apropiată de temperatura de sterilizare. După 10 — 12 minute de la începutul preîncălzirii se pune în funcţiune pompa de vid (4), cu ajutorul robinetului cu micro-întrerupător (3).

Timpul de funcţionare al pompei este de 5 minute, necesar pentru ca în spaţiul de lucru să se producă o subpresiune (p=0,1 atm.). Apoi se închid cele două robinete şi se deschide robinetul de sterilizare (5) ; acesta permite intrarea aburului din spaţiul de preîncălzire în spaţiul de sterilizare. Pentru ca în sterilizator să nu se producă condensarea aburului, se pune în funcţiune ejectorul (7) cu ajutorul robinetului (6). Ejectorul produce evacuarea continuă a aburului, astfel că în fiecare moment în spaţiul de sterilizare pătrunde abur proaspăt şi este împiedicată condensarea. Sterilizarea propriu-zisă durează 30 de minute, după care urmează faza de răcire : se închide robinetul de sterilizare şi de preîncălzire şi se lasă să funcţioneze ejectorul, deschizîndu-se şi robinetul de evacuarea aburului. Aparatul rămîne în această stare timp de 17 minute. O mică cantitate de abur nu poate fi evacuată de ejector şi din această cauză se pune din nou în funcţiune pompa de vid, timp de cîteva minute. După aproximativ 20 de minute, cînd termometrul (9) arată 70°, răcirea s-a terminat, astfel încît se închide robinetul ce comandă pompa de vid.

Pentru a se elimina eventualele aprecieri eronate asupra timpului de sterilizare, pe tabloul de comandă este montat ceasul cu sonerie (8′). În tot timpul sterilizării, temperatura este indicată de termometrul manometric (9′). Elementul sensibil al acestuia este o tijă subţire din cupru, în care se află mercur. Tija este montată în spaţiul de lucru, astfel că variaţiile de temperatură produc variaţia volumului mercurului care în continuare deplasează acul indicator al termometrului. În acelaşi timp, temperatura este înregistrată pe diagrama termometrului înregistrator (13′) care are un element sensibil asemănător termometrului (9′), fiind în legătură însă cu o peniţă de format special, în care se introduce cerneală. Aceasta este în contact permanent cu o diagramă ce face o rotaţie completă în timp de 24 de ore astfel că temperatura este înregistrată în tot timpul funcţionării utilajului.

Pentru scoaterea fiolelor se deschide robinetul montat în uşa aparatului ; pentru a permite intrarea aerului proaspăt în spaţiul de lucru, se deschide una din uşi şi se fixează transportul de sterilizator.

Scanned with OKEN Scanner

În secţia de condiţionare a soluţiilor injectabile sînt poziţionate 6 sterilizatoare sub formă de două baterii. Acest montaj compact prezintă mai multe avantaje: spaţiul de producţie este mai bine utilizat, aspectul exterior este mai atrăgător, deoarece masca în care se montează elementele tabloului de comandă are continuitate, montajul se face mai uşor, deoarece platforma de beton pe care se montează este monobloc.

g) Verificarea închiderii fiolelor

Dacă sterilizarea s-a făcut în autoclav, fiolele încă fierbinţi se introduc într-o soluţie colorată. Prin răcire, fiolele care prezintă fisuri absorb apa colorată şi astfel pot fi uşor depistate.

Dacă sterilizarea se face pe alte căi, se procedează astfel: fiolele se introduc într-un recipient cu apă colorată, se face legătura cu o sursă de vid, se menţin astfel 10 — 15 minute, apoi se restabileşte presiunea atmosferică. În aceste condiţii, lichidul colorat pătrunde în fiolele fisurate (48).

6. Controlul organoleptic

După sterilizare, fiolele umplute vor fi supuse unui control organoleptic, spre a corespunde condiţiilor prevăzute de farmacopei.

Una dintre condiţiile care se impune în deosebi soluţiilor injectabile este aceea de a fi „perfect limpezi", cum cer unele farmacopei sau cum prevede *F. R VIII*: „soluţiile nu trebuie să prezinte particule în suspensie (scame, fire, cristale sau pulberi amorfe, fragmente de sticlă, particule de cărbune etc.)".

Particulele de orice natură, care se observă sub formă de suspensie, în soluţiile injectabile, mai sînt cunoscute sub numele de „impurităţi mecanice".

În condiţiile tehnicii actuale este practic imposibil de a se obţine soluţii „perfect limpezi", dacă se face condiţionarea în fiole. Impurităţile mecanice prezintă un mare inconvenient pentru preparatele care se administrează intravenos. Cioburile fine de sticlă, filamentele de hîrtie de filtru, absorbite în seringă şi injectate intravenos, pot obtura capilarele şi pot produce embolii, cu urmări grave pentru bolnavi. Ele prezintă mai puţine riscuri la administrarea intramusculară. Totuşi, dacă injecţia intramusculară lezează unele vase, particule foarte fine din soluţia injectabilă pot fi antrenate în circuitul sanguin şi se pot opri în capilarele creierului, unde opresc circulaţia. În cazul în care obturaţia vaselor se datorează unei fibre celulozice sau unui fragment de sticlă, urmările pot fi foarte grave.

Impurităţile mecanice observate în soluţiile injectabile pot avea diferite proveniente:

— scame de hîrtie de filtru;

— scame de bumbac de la îmbrăcămintea de protecţie a personalului (halate, bonete etc.);

Scanned with OKEN Scanner

— fire de praf din atmosferă sau particule insolubile care impurifică substanţele folosite la prepararea soluţiei (provenite de la uscarea, manipularea şi ambalarea substanţei);

— particule de cărbune provenite de la carbonizarea substanţei în timpul sudării fiolelor;

— praful care aderă pe ţevile de sticlă în timpul cînd sînt depozitate pînă la fabricarea fiolelor (ciment, nisip fin etc.);

— praf de sticlă şi cioburi de sticlă de la tăierea fiolelor, absorbite din cauza subpresiunii care există în interiorul fiolei faţă de mediul extern;

— cristale fine provenite de la cristalizarea unor substanţe din soluţiile saturate, la anumite variaţii de temperatură, care nu se redizolvă la temperatura camerei;

— particule extrem de fine care se formează prin acţiunea hidrolitică sau interacţiunea substanţelor cedate de sticlă în timp cu substanţele aflate în soluţii (silicaţi insolubili, gel de silice);

— suspensii fine, formate după sterilizarea preparatului sau după un timp de conservare, datorită unor impurităţi prezente în substanţa activă, nedecelate la controlul chimic.

Examenul impurităţilor mecanice este subiectiv şi la aceleaşi fiole mai mulţi examinatori pot găsi procente foarte variate, numărul de fiole cu impurităţi diferind de la un controlor la altul, fără să poată oglindi realitatea. Astfel, de exemplu, la un control efectuat de 6 persoane care

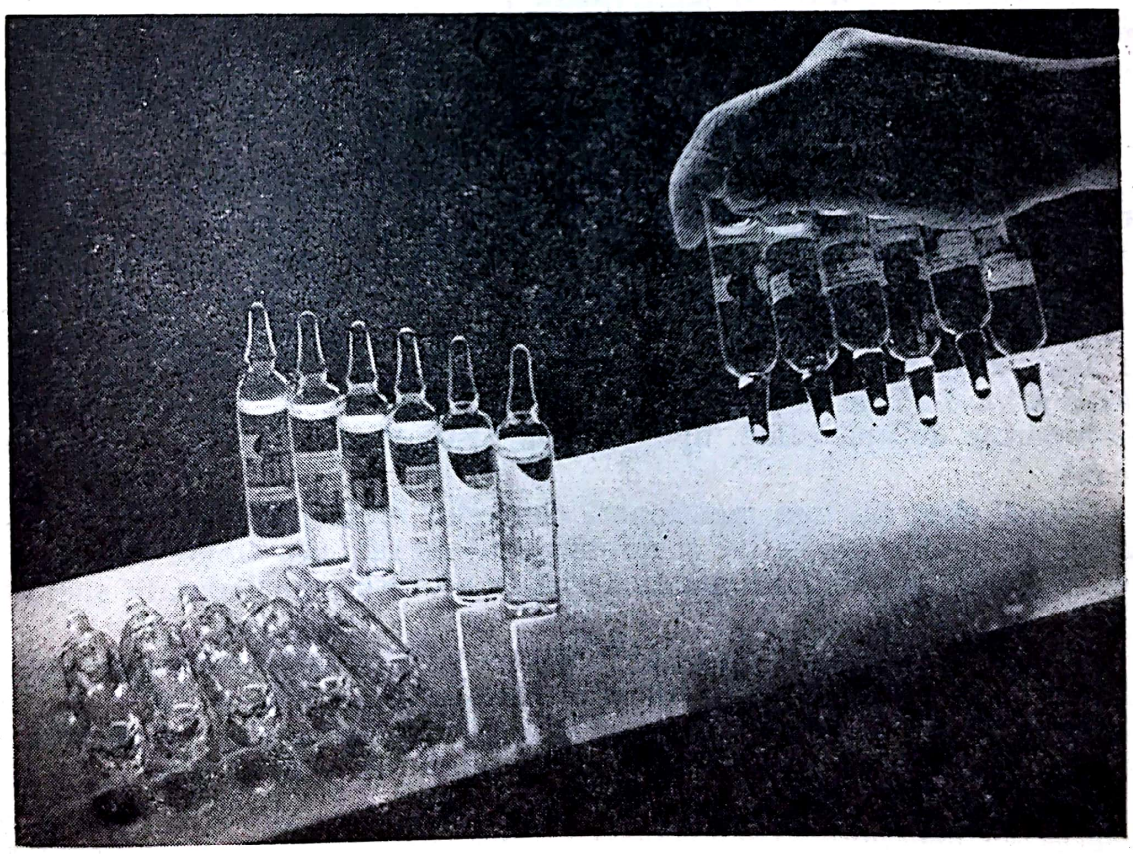

Fig. 24. — Controlul vizual al fiolelor.

Scanned with OKEN Scanner

au examinat cîte 100 de fiole din aceeaşi şarje, au rezultat fiole necorespunzătoare într-o proporţie de 2 — 23% (116).

Înseşi metodele de control al impurităţilor mecanice diferă de la o farmacopee la alta. *F. R. VIII* recomandă ca acest control să fie efectuat pe 20 de fiole, privind atent cu ochiul liber, după cîteva răsturnări, în faţa unui ecran jumătate alb, jumătate negru, într-un unghi perpendicular pe raza de lumină a unui tub de neon sau bec mat de 100 W (fig. 24).

F. R. VIII nu precizează dacă se examinează o singură fiolă sau mai multe în acelaşi timp, precum şi durata examinării, ceea ce ar fi important pentru un examen atît de subiectiv, dependent de acuitatea vizuală a controlorului.

F. Franc. prevede ca soluţiile injectabile să fie limpezi şi la examenul vizual să nu prezinte particule în suspensie.

F. Sov. prevede pentru produsele injectabile absenţa corpurilor străine mecanice, la un control vizual la lumina unui bec de 40 W.

Impurităţile mecanice dependent de mărimea lor pot fi sau nu dăunătoare organismului (117). Astfel, particulele care au tendinţa să cadă la fundul fiolelor (cioburi foarte fine de sticlă) sau să se ridice la suprafaţa lichidului (fibre celulozice), separate prin centrifugare şi administrate intravenos la iepuri, au produs o diminuare considerabilă a timpului de coagulare şi s-au găsit localizate la diferite organe multă vreme după injectare. Asemenea impurităţi sînt dăunătoare organismului.

Particulele de o foarte mare fineţe, care la o observaţie foarte atentă apar ca un nor fin, fără să manifeste tendinţa separării din masa lichidului, nu prezintă riscuri pentru bolnavi.

Pentru evitarea impurităţilor mecanice s-a preconizat perforarea gîtului fiolelor spre a dispărea diferenţa de presiune obţinută la tragerea şi sudarea lor. Cînd se folosesc fiole cu orificiu, deci fără diferenţă de presiune între exteriorul şi interiorul fiolei, s-au găsit necorespunzătoare 15% din fiole faţă de 70% la fiolele cu gîtul neperforat.

O altă metodă constă din îndepărtarea cioburilor, a prafului de sticlă şi a impurităţilor din tuburile de sticlă înainte de prelucrarea lor în fiole. În acest scop se recomandă curăţirea tuburilor cu ajutorul unor perii, într-o atmosferă de aer filtrat, urmată de spălarea lor interioară cu un jet puternic de apă caldă, apoi cu apă distilată şi uscarea cu aer cald filtrat.

După cum s-a mai menţionat, controlul impurităţilor mecanice se face prin metode subiective şi nu dă rezultate reproductibile. Acest control se efectuează în industria modernă cu ajutorul unor aparate speciale (118, 119, 120).

Unul din aparatele încercate în S.U.A. se bazează pe reflectarea fasciculului luminos de către particulele în suspensie şi înregistrarea cu ajutorul celulelor fotoelectrice. Acestea sînt puse în legătură cu un dispozitiv care îndepărtează automat fiolele necorespunzătoare (121, 122).

Alte aparate se bazează pe lumină polarizată, cînd particulele se observă cu mai multă siguranţă şi trierea fiolelor necorespunzătoare se face cu uşurinţă de către operatori.

Scanned with OKEN Scanner

7. Ambalarea

Se face în cutii de carton de diferite mărimi, divizate în compartimente, în care se aşază fiolele.

Pe capacul cutiei se aplică o etichetă, pe care se notează numărul şi capacitatea fiolelor, denumirea preparatului, concentraţia, modul de administrare, fabrica producătoare, numărul şarjei şi data fabricaţiei.

Data fabricaţiei şi numărul şarjei sînt redate cifric: primele două cifre reprezintă luna fabricaţiei, următoarele două cifre indică anul de fabricaţie şi celelalte numărul şarjei.

Fiecare cutie conţine prospectul preparatului şi un tichet pentru eventualele reclamaţii. Cutiile se originalizează cu o banderolă.

Scanned with OKEN Scanner

Exemple de soluţii şi suspensii injectabile

Soluţie injectabilă de acid aspartic

Injectabile acidi aspartici

Acid aspartic	5,0 g
Soluţie de hidroxid de sodiu *N*	45 ml
Soluţie de acid clorhidric *N* la pH	7,4
Apă la	100 ml.

Se dizolvă acidul aspartic în soluţia de hidroxid de sodiu N şi se fierbe aproximativ o oră, pentru eliminarea ionilor de amoniu, înlocuind lichidul evaporat.

Soluţia se filtrează şi se aduce la pH 6,0—7,4 cu soluţie de acid clorhidric *N*, folosind ca indicator extern albastrul de bromtimol (viraj verde).

Se completează cu apă la 100 ml şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţie incoloră, limpede.

Soluţie injectabilă de acetat de dezoxicortonă

Injectabile desoxycortoni acetati

	I	II
Acetat de dezoxicortonă	0,5 g	1,0 g
Alcool benzilic	5 g	5 g
Ulei de floarea soarelui la	100 ml	100 ml

Se dizolvă acetatul de dezoxicortonă în alcoolul benzilic, soluţia se amestecă cu uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat. Soluţia se repartizează în fiole de 1 ml şi se încălzeşte la 120 °, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, slab gălbuie.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de acetildigitoxină

Injectabile acetyldigitoxini

Acetildigitoxină	0,01	g
Acid acetic glacial	0,01	g
Acetat de sodiu cristalizat	0,023	g
Glicerol	10,0	g
Alcool	37,0	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă acidul acetic glacial şi acetatul de sodiu cristalizat în 50 ml apă, se adaugă glicerolul şi alcoolul şi apoi acetildigitoxina.

Soluţia se completează la 100 ml cu apă, se filtrează, se repartizează în fiole de 2 ml.

Soluţie limpede, incoloră. pH 5—6. Produs aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de acid alilizopropilbarbituric şi uretan

Injectabile acidi allylisopropylbarbiturici et urethani

Acid alilizopropilbarbituric	10	g
Dietilbarbiturat de sodiu	11,2	g
Uretan	25	g
Alcool, 90 (v/v) 86 (g/g)	10	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă aseptic acidul alilizopropilbarbituric, veronalul sodic şi uretanul în amestecul de alcool şi 40 g apă sterilă, după care se aduce cu apă sterilă la 100 ml, se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane. Se sterilizează la 100 °, timp de 15 minute.

Lichid limpede, incolor. pH 8,6.

Termen de utilizare : 1 an.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de acid ascorbic (F.R. VIII)

Injectabile acidi ascorbici

Acid ascorbic	10	g
Bicarbonat de sodiu	4,5	g
Pirosulfit de sodiu	0,12	g
Apă la	100	ml

Acidul ascorbic se dizolvă în 80 ml apă distilată proaspăt fiartă şi răcită, se adaugă bicarbonatul de sodiu şi pirosulfitul de sodiu în mici porţiuni, se completează la volum, se repartizează în fiole de 2 şi 5 ml şi se sterilizează prin tindalizare (sau la 100 °, timp de 60 de minute). Lichid limpede, incolor sau slab gălbui. pH 5,0—6,0.

Scanned with OKEN Scanner

În general, soluţia din fiole mari (5 ml) se menţine mai multă vreme incoloră, spre deosebire de cea din fiolele mici (2 ml) care se colorează mai repede, datorită suprafeţei mai mari de contact între lichid şi materialul vitros raportat la unitatea de volum. De aceea, farmacopeea admite o coloraţie, dar o limitează la un etalon.

Acidul ascorbic este caracterizat chimic prin prezenţa unei grupări enolice alături de gruparea carbonilică care îi conferă caracterul acid. În soluţie apoasă, gruparea enolică se oxidează uşor şi se transformă într-o grupare dicetonică, ceea ce determină acţiunea reducătoare a acidului ascorbic. Oxidarea se face dependent de natura agenţilor oxidanţi, în mai multe etape, trecînd la acid oxalic şi acid l-treonic prin faza de acid dehidro-l-ascorbic.

În prezenţa aerului, vitamina C din soluţie se oxidează rapid. Este relativ termostabilă în soluţie ; se poate steriliza chiar la 120 °, timp de 20 de minute, în lipsa oxigenului şi în prezenţă de azot sau bioxid de carbon.

Oxidarea acidului ascorbic depinde şi de concentraţia ionilor de hidrogen. Oxidarea pare să fie mai mică la un pH de 5,0—6,5 şi creşte continuu peste 7,0.

Prezenţa metalelor grele în soluţie, mai ales cuprul şi argintul, favorizează oxidarea acidului ascorbic.

Cu bicarbonatul de sodiu, acidul ascorbic formează ascorbatul de sodiu, care este stabil şi are în soluţie reacţie neutră.

Dacă însă acidul ascorbic nu se neutralizează cu cantitatea echimoleculară de bicarbonat de sodiu (la 1 g acid ascorbic corespunde 0,45 g bicarbonat de sodiu) excesul de acid ascorbic care nu a fost neutralizat creează în soluţie un pH uşor acid, care favorizează stabilitatea.

Datorită sensibilităţii sale faţă de oxigenul din aer s-au propus diferite procedee care să asigure stabilitatea soluţiei. În acest scop s-au asociat diferite substanţe reducătoare, ca : bisulfit de sodiu, rongalită, fosfit de sodiu sulfit, de sodiu, hidrochinonă, tiouree, glutation, metiltiouracil (123), EDTA (124).

Stabilizanţii propuşi nu aduc însă îmbunătăţiri simţitoare, dacă condiţionarea nu se face în atmosferă de gaz inert. În acest caz, soluţiile pot fi sterilizate la 100 ° şi chiar 120 °, fără să survină pierderi importante în substanţa activă.

Prin conservare, în timp, se observă o colorare a soluţiilor în gălbui. Această colorare indică un început de oxidare a vitaminei C, favorizată de alcalii şi de metalele grele cedate din materialul vitros al recipientelor sau datorită acţiunii luminii, precum şi a particulelor de cărbune rezultate din carbonizarea substanţei la închiderea fiolelor (125).

Soluţie injectabilă de acid nicotinic (Ph. Nord)

Injectabile acidi nicotinici

Acid nicotinic	5 g
Bicarbonat de sodiu	3 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă la cald acidul nicotinic în 90 g apă şi se adaugă treptat în mici porţiuni bicarbonatul de sodiu. După încetarea degajării bioxidului de carbon, soluţia de răceşte, se aduce la 100 ml, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120 °, timp de 20 de minute.

Se admite introducerea de conservant (0,001% g/v azotat fenilmercuric).

Lichid limpede, incolor. pH 5,6.

Se păstrează ferit de lumină.

F. Hung. prevede concentraţia 2%:

Acid nicotinic	2	g
Soluţie de hidroxid de sodiu N	14	g
Clorură de sodiu	0,4	g
Apă la	100	ml

Se amestecă 80 ml apă cu soluţia de hidroxid de sodiu N, se dizolvă acidul nicotinic şi clorura de sodiu şi se filtrează. Soluţia se repartizează în fiole de 1, 2 şi 5 ml sau în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Ph. Dan. prevede o formulă analogă cu *Ph. Nord.*, dar neutralizarea acidului nicotinic se efectuează cu soluţie de hidroxid de sodiu *N*:

Acid nicotinic	5	g
Soluţie de hidroxid de sodiu *N*	36,4	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă acidul nicotinic în soluţia de hidroxid de sodiu N şi se aduce cu apă la 100 ml. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole. Se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute. pH 5,6.

Se păstrează ferit de lumină.

La preparare se va evita utilizarea ustensilelor de cupru sau aliaje de cupru, deoarece urme de ioni de cupru se pot complexa cu acidul nicotinic, formînd un precipitat fin, albastru deschis de $(C_6H_4O_2N)_2$ Cu.

Soluţie injectabilă de adenozintrifosfat de sodiu

Injectabile adenosintrifosfati

Adenozintrifosfat de sodiu	1,06	g
Acid boric	0,5	g
Soluţie de hidroxid de sodiu *N*	q.s.	
Nipagin M	0,06	g
Mertiolat de sodiu	0,005	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă la cald acidul boric, mertiolatul de sodiu şi nipaginul în 80 ml apă, se adaugă adenozintrifosfatul de sodiu şi soluţia de hidroxid de sodiu N, pînă cînd pH-ul soluţiei devine 8,7—9,3.

Soluţia se completează cu apă la 100 ml, se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie limpede, incoloră sau slab colorată gălbui. pH 8,7—9,3. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de adrenocromsemicarbazonă

Injectabile adrenostazini

	I	II
Adrenocromsemicarbazonă	0,03 g	0,50 g
Benzonat de sodiu	3 g	21 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă adrenocromsemicarbazona şi benzoatul de sodiu în 80 ml apă, se completează la 100 ml cu apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 5 ml (soluţia I) sau 10 ml (soluţia II) şi se sterilizează.

Soluţie limpede, galben-portocalie (soluţia I) sau roşie-intens. (soluţia II) pH 6,0—7,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de albastru de metilen (U.S.P.)

Injectabile methylthionini chloridum

Este o soluţie sterilă de albastru de metilen în apă, în concentraţie de 1%.

U.S.P. nu prevede detalii asupra formulei şi modului de preparare.

H. Mitrea propune următoarea formulă:

Albastru de metilen	1 g
Zahăr	9,4 g
Soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 *N*	2 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă albastru de metilen în 80 ml apă fiartă, saturată cu azot, apoi sub slabă încălzire zahărul. După completa solubilizare se adaugă soluţia de hidroxid de sodiu, se completează la 100 ml cu apă, se filtrează de 3 ori prin vată fiartă în prealabil şi se repartizează în fiole sau flacoane, care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, albastru închis. pH 7,4.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de albastru Evans (U.S.P.)

Injectabile azovani coerulei

Este o soluţie sterilă de albastru Evans în apă, în concentraţie de 0,452 g%.

U.S.P. nu prevede modul de preparare.

Soluţia se poate obţine astfel:

Albastru Evans	0,5 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă colorantul în apă, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 5 ml.

Lichid limpede, albastru. pH 5,5—7,5. Preparat aseptic.

La administrare se amestecă o fiolă colorant cu 5 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de alilizopropilbarbiturat de sodiu

Injectabile natrii alylisopropylbarbiturici

Acid alilizopropilbarbituric	10 g
Uretan	25 g
Soluţie de hidroxid de sodiu N	25 ml
Alcool 90 v/v (86 g/g)	15 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă acidul alilizopropilbarbituric şi uretanul în amestecul de alcool, soluţie de hidroxid de sodiu N şi apă.

Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane, care se sterilizează la 120° timp de 12 minute sau la 100° timp de 15 minute.

pH 8,6.

Termen de utilizare : 1 an.

Soluţie injectabilă de amfetamină (N.F.)

Injectabile amphetamini

Soluţie injectabilă de benzedrină

Este o soluţie sterilă de sulfat de amfetamină în concentraţie de 0,1 g %,

N. F. nu prevede modul de preparare.

Soluţia se poate prepara astfel :

Sulfat de amfetamină	1 g
Clorură de sodiu	0,7 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă sulfatul de amfetamină şi clorura de sodiu în 80 ml apă, soluţia se completează la 100 ml, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 5,5—6,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de aminofenazonă (F. Sov)

Injectabile aminophenazoni

Soluţie injectabilă de amidopirină

	I	II
Aminofenazonă	2 g	4 g
Apă la	100 ml	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă aminofenazona în apă la cald, se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml pentru concentrația de 2 % și 5 și 10 ml pentru concentrația de 4 % sau în flacoane. Se sterilizează în vapori fluenți la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor sau ușor gălbui, cu gust slab amar. pH 7,5—8,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de aminofenazonă și clorură de calciu

Injectabile aminophenazoni et calci chlorati

Aminofenazonă	2,5 g
Clorură de calciu	0,25 g
Soluție de clorură de sodiu 0,9 % la	100 ml

Se dizolvă aminofenazona și clorura de calciu în soluție izotonică de clorură de sodiu. Soluția se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane și se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de aminofenazonă și fenilbutazonă

Injectabile aminophenazoni et phenylbutazoni

Fenilbutazonă	15 g
Aminofenazonă	15 g
Soluție de hidroxid de sodiu *N*	48,7 ml
Alcool benzilic	2 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă fenilbutazona și aminofenazona în soluția de hidroxid de sodiu, se adaugă alcoolul benzilic și apă la volum. Soluția se filtrează, se repartizează în fiole de 5 ml și se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, colorat în galben. pH 8,5—9,8.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de aminofilină (F. Sov.)

Injectabile aminophyllini
Injectabile theophyllamini

Soluție injectabilă de teofilinetilendiamina

	I	II
Teofilinetilendiamină	2,4 g	12 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă teofilinetilendiamina în apă fiartă şi răcită, soluţia se filtrează şi se repartizează sub azot în fiole de 10 ml (soluţia I) sau de 2 ml (soluţia II) sau în flacoane.

Se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.

Se păstrează ferit de lumină.

Se va evita contactul soluţiei cu obiectele metalice.

Ph. Nord. prevede prelucrarea din teofilină şi etilendiamină după formula următoare :

	I	II
Teofilină (monohidrat)	2 g	20 g
Etilendiamină (hidrat)	0,55 g	5,5 g
Clorură de sodiu	0,4 g	—
Apă sterilizată la	100 ml	100 ml

Se dizolvă teofilina în apă cu ajutorul etilendiaminei, se adaugă după caz clorura de sodiu, soluţia se filtrează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

B. P. prevede o concentraţie mai mare de teofilină (2,18 g% şi corespunzător 5,46 g% etilendiamină).

Pentru alte concentraţii de aminofilină se calculează cîte 0,87 g teofilină pentru fiecare gram de aminofilină şi cîte 0,251 g etilendiamină pentru fiecare gram de teofilină întrebuinţat.

Ph. Helv. prevede de asemenea două concentraţii :

	I	II
Teofilină	2,08 g	20,8 g
Etilendiamină	0,52 g	5,7 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă pe baia de apă teofilina într-un amestec de etilendiamină şi 50 ml apă. Se diluează soluţia cu apă şi după răcire se completează la 100 ml, se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 110—120°, timp de 15—20 de minute.

Soluţie injectabilă de anestezină

Injectabile benzocaini

Anestezină	1 g
Ulei de floarea soarelui	100 ml

Se dizolvă la cald anestezina în uleiul de floarea soarelui neutralizat şi steril şi se repartizează în flacoane sterile.

Lichid limpede, uleios, galben-deschis. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluție injectabilă de anestezină și morfină

Injectabile benzocaini et morphini

Anestezină	0,20 g
Soluție de acid clorhidric 0,1 *N*	15 ml
Clorhidrat de morfină	0,015 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă anestezina în acidul clorhidric 0,1 *N*, se adaugă clorhidratul de morfină și restul de apă.

Soluția se filtrează și se repartizează în fiole sau flacoane. Se sterilizează prin tindalizare la 70° timp de 1 oră, de trei ori la interval de 24 de ore.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de antipirină

Injectabile phenazoni

	I	II
Antipirina	33 g	50 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă la cald antipirina în apă, soluția se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane și se sterilizează la 115°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de antipirină și clorhidrat de morfină

Injectabile phenazoni et morphini

Antipirină	25 g
Clorhidrat de morfină	1 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă antipirina și clorhidratul de morfină în apă, soluția se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane și se sterilizeză în vapori fluenți timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de apomorfină (Ph. Dan.)

Injectabile apomorphini

Clorhidrat de apomorfină	1 g
Clorură de sodiu	0,7 g
Pirosulfit de sodiu	0,1 g
Soluție de acid clorhidric 0,1 *N*	0,3 ml
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă pirosulfitul de sodiu în apa sterilă acidulată cu soluţia de acid clorhidric 0,1 *N*. În această soluţie se dizolvă clorhidratul de apomorfină şi clorura de sodiu, soluţia se filtrează aseptic, se repartizează în fiole sau în flacoane şi se sterilizează la 100°, timp de 15 minute (126).

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.

Se păstrează ferit de lumină.

B.P. prevede concentraţia de 0,3 g%.

F. Franc. prevede concentraţia de 0,5 g%.

Clorhidrat de apomorfină	0,50 g
Soluţie de bisulfit de sodiu	VI pic.
Acid clorhidric diluat 1/10	II pic.
Apă la	100 ml

H. Hager propune stabilizarea soluţiei de apomorfină cu acid ascorbic:

Clorhidrat de apomorfină	1 g
Acid ascorbic	0,5 g
Manită	4,5 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă acidul ascorbic şi manita în apă, se trece bioxid de carbon prin soluţie, se adaugă clorhidratul de apomorfină şi soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau în flacoane şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

pH 4—5.

Soluţie injectabilă de argint coloidal

Injectabile argenti colloidali

Argint coloidal	1 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă argintul coloidal prin agitare cu apa sterilă şi se lasă în repaus la temperatura camerei, după solubilizare se filtrează şi se repartizează în flacoane sterile.

Lichid brun-închis. Preparat aseptic.

Se prepară la nevoie.

Soluţie injectabilă de arsenit de sodiu şi procaină (F. Hung)

Injectabile arsenicalis cum procaino

Anhidridă arsenioasă	1 g
Borat de sodiu	1,5 g
Soluţie de acid clorhidric *N*	7,5 g
Clorhidrat de procaină	1 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă boraxul în 20 ml apă la cald, se adaugă anhidrida arsenioasă şi după solubilizare se amestecă cu 50 ml apă în care s-a dizolvat

Scanned with OKEN Scanner

clorhidratul de procaină şi soluţia de acid clorhidric *N*. Se completează cu apă la 100 ml; se filtrează şi se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane. Se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de antipirină şi clorhidrat de cocaină

Injectabile phenazoni et cocaini

Antipirină	50 g
Clorhidrat de cocaină	2,5 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă antipirina şi clorhidratul de cocaină în apă la cald. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane. Se sterilizează în vapori fluenţi, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de azotat de argint

Injectabile argenti nitrici

	I	II
Azotat de argint	0,1 g	1 g
Apă la	1000 ml	100 ml

Se dizolvă aseptic azotatul de argint în apa sterilă. Soluţia se filtrează şi se repartizează în flacoane de 250 ml (soluţia I) sau în fiole de 1 ml (soluţia II).

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţia 1—10 000 este destinată administrării intravenoase.

Soluţia 1 :100 este destinată administrării intramusculare.

Soluţie injectabilă de benzoat de sodiu

Injectabile natrii benzoati

	I	II	III	IV
Benzoat de sodiu	2,25 g	10 g	20 g	8,85 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

Se dizolvă benzoatul de sodiu în apă, soluţia se filtrează şi repartizează în fiole sau flacoane care sînt sterilizate la 120° timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 7,4.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţia 2,25% este o soluţie izotonică.

Scanned with OKEN Scanner

Soluție injectabilă de biiodură de mercur

Injectabile hydrargyri bijodati

Biiodură de mercur	2,27 g
Iodură de sodiu	2,45 g
Soluție de acid clorhidric 0,01 *N*	13 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă iodura de sodiu în 30 ml apă, se adaugă treptat biiodura de mercur pînă la dizolvare completă, apoi se filtrează. Se adaugă soluția de acid clorhidric 0,01 *N*, se completează la 100 ml, se repartizează în fiole și se sterilizează la 120° timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de bromsulfaleină

Injectabile natrii sulfobromphtaleini

Bromsulfaleină	5,0 g
Manită	2,36 g
Fosfat monosodic	0,0083 g
Fosfat disodic	0,024 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă colorantul în 70 g apă fiartă și saturată cu azot. Manita și fosfații se dizolvă în 25 g apă sterilă, soluțiile se amestecă și se completează la 100 ml, se filtrează sub azot și se repartizează în fiole de 5 — 10 ml.

Lichid limpede, incolor. pH 6—6,5. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

U.S.P. prevede soluția în apă fără alte adaosuri.

Soluție injectabilă de bromură de sodiu (F. Sov.)

Injectabile natrii bromidi

Bromură de sodiu	5 g	10 g	20 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Se dizolvă bromura de sodiu în apă.

Soluția se filtrează, se repartizează în fiole de 10 ml sau în flacoane și se sterilizează în vapori fluenți, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

F. Hung. prevede sterilizarea la 120°, timp de 20 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de cafeină-salicilat de sodiu (F. Hung.)

Injectabile coffeini natrii salicylici

Cafeină	10 g
Salicilat de sodiu	10 g
Acid salicilic	0,125 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă salicilatul de sodiu în 80 ml apă, se adaugă cafeina, se agită pînă la dizolvare. Se adaugă acidul salicilic şi se agită din nou. Se completează cu apă la 100 ml şi soluţia se filtrează.

Se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de cafeină şi acid formic

Injectabile coffeini et acidi formici

	I	II
Cafeină şi benzoat de sodiu	10 g	10 g
Clorhidrat de procaină	0,5 g	0,5 g
Soluţie de acid formic 1‰	3,2 ml	5 ml
Acid benzoic	0,2 g	0,2 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă la cald acidul benzoic în 80 ml apă, se adaugă cafeina şi procaina şi, după dizolvare, cantitatea corespunzătoare din soluţia 1‰ de acid formic (3,2 ml, respectiv 5,10 ml) şi se aduce la 100 ml.

Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de camfor în soluţie apoasă

Injectabile camphorae aquosa

Camfor	0,20 g
Dietilacetamidă	2,5 g
Salicilat de sodiu	1,5 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă dietilacetamida şi salicilatul de sodiu în apă. În această soluţie se dizolvă camforul la cald, se filtrează, se repartizează în fiole şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, slab gălbui.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de camfor în soluţie eterică (Ph. Helv.)

Injectabile camphorae aetheraea

Camfor	10 g
Eter pentru narcoză la	100 ml

Se dizolvă camforul într-un flacon steril, în eter pentru narcoză. Soluţia se filtrează prin vată spălată anterior cu eter pentru narcoză, într-un flacon (de expediţie) steril, completînd prin acelaşi filtru de vată eterul evaporat în cursul filtrării.

Se va evita lumina directă a soarelui în cursul preparării.

Lichid limpede, incolor, cu miros de eter şi camfor. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

F. Hung. prevede concentraţia 20%.

Soluţie injectabilă de camfor în soluţie uleioasă (F. R. VII)

Injectabile camphorae oleosa

	I	II
Camfor	10 g	20 g
Ulei de floarea soarelui purificat la	100 ml	100 ml

Camforul mărunţit se introduce într-un flacon uscat cu dop rodat, se adaugă 80 ml ulei de floarea soarelui neutralizat, sterilizat şi adus la 50°. Se închide flaconul şi se menţine pe baia de apă pînă la dizolvarea camforului, agitînd din cînd în cînd. După răcire se completează la 100 ml cu ulei neutralizat şi sterilizat. Se filtrează, se înfiolează şi se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, uleios, de culoare galbenă-deschisă, cu miros de camfor.

Se păstrează ferit de lumină.

F. Pol. prevede sterilizarea prin încălzire la 150° timp de o oră sau la 140° timp de 3 ore în etuvă.

F. Son. prevede uleiul de piersic şi sterilizarea în vapori fluienţi la 100° timp de o oră.

Ph. Bs., după obţinerea soluţiei, o deshidratează prin filtrare prin sulfat de sodiu uscat (cîte 10 g pentru fiecare 100 ml soluţie injectabilă).

F. Hung. prevede ca vehicul uleiul de floarea soarelui neutralizat şi decolorat cu cărbune, apoi sterilizat.

Soluţie injectabilă de camfor monobromat în soluţie uleioasă

Injectabile camphorae monobromatae oleosa

Camfor monobromat	10 g
Ulei de floarea soarelui la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă la cald camforul monobromat în ulei de floarea soarelui neutralizat, sterilizat. Soluţia se filtrează la cald, se repartizează în fiole de 2 ml sau în flacoane şi se sterilizează la 100°, timp de 30 minute.

Lichid limpede, uleios, galben-deschis.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de chinină în soluţie uleioasă

Injectabile chinini oleosa

Chinină bază	3 g
Acid oleic	0,7 g
Camfor	2,5 g
Mentol	7,5 g
Eucaliptol	20 g
Ulei de floarea soarelui la	100 ml

Se dizolvă chinina bază la cald (50°) în amestecul de ulei de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat şi acid oleic sterilizat la 120°, se adaugă camforul, mentolul şi eucaliptolul şi dacă este necesar se filtrează. Soluţia se repartizează în fiole de 1,2 ml sau în flacoane şi se sterilizează prin tindalizare la 65°, timp de o oră, de 3 ori în interval de 24 de ore.

H. Bosserhoff şi M. Burger propun o formulă asemănătoare:

Chinină bază	3 g
Camfor	2,5 g
Mentol	10 g
Ulei de eucalipt	33 g
Ulei de floarea soarelui la	100 ml

Se dizolvă chinina şi mentolul în uleiul de eucalipt, camforul se dizolvă la cald în uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat şi soluţiile se amestecă, se filtrează şi se repartizează în fiole de 1—2 ml, care se sterilizează la 100°, timp de 60 de minute, în sterilizator cu aer cald.

Soluţie injectabilă de chinină şi antipirină

Injectabile chinini et phenazoni

	I	II
Clorhidrat de chinină	20 g	30 g
Antipirină	30 g	20 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă antipirina în apă, se adaugă clorhidratul de chinină şi după dizolvare se filtrează, se repartizează în fiole de 1—2 ml sau

Scanned with OKEN Scanner

în flacoane şi se sterilizează prin tindalizare la 80°, de 3 ori timp de o oră, în interval de 24 de ore.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţia injectabilă de chinină se poate steriliza la 120°, timp de 8 minute.

Soluţie injectabilă de chinină şi uretan

Injectabile chinini et urethani

Clorhidrat de chinină	30 g
Uretan	30 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de chinină şi uretanul în 50 ml apă, după solubilizare se adaugă restul de apă. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 1—2 ml sau în flacoane şi se sterilizează la 100°, timp de 15 minute.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.

Gstirner prevede o soluţie injectabilă cu 40% chinină şi 20% uretan, care se sterilizează prin tindalizare la 80°, de 3 ori în interval de 24 de ore.

Uretanul poate fi înlocuit cu uree, în care caz soluţia se prepară aseptic.

U.S.P. prevede solubilizarea tot cu uree.

H. Bosserhoff propune ridicarea pH-ului soluţiei cu ajutorul chininei-bază după formula:

Clorhidrat de chinină	8,07 g
Chinină-bază	1,03 g
Uretan	20 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă uretanul în apă, se adaugă clorhidratul de chinină şi, după solubilizare, chinina-bază. Soluţia se repartizează în fiole de 2 ml şi se sterilizează la 120°.

Soluţie injectabilă de cianură de mercur (F.R. VII)

Injectabile hydrargyri cyanidi

Cianură de mercur	1 g	2 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă la rece cianura de mercur în apă. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

F. Franc. prevede numai soluția 1%.

L. Delsart propune următoarea formulă:

Cianură de mercur	1,26 g
Clorură de sodiu	0,62 g
Soluție de acid clorhidric 0,001 *N*	5 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă cianura de mercur și clorura de sodiu în 80 ml apă, soluția se filtrează, se adaugă acidul clorhidric și apă pînă la 100 ml și se repartizează în fiole de 1 ml care se sterilizează la 110°, timp de 20 de minute. Soluția conține 1% mercur, este izotonică și neutră.

Soluție injectabilă de citrat de sodiu

	I	II	III
Citrat de sodiu	3 g	3,8 g	20 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Se dizolvă citratul de sodiu în 80 ml apă, se completează la volum, se filtrează și se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute.

Soluția de citrat de sodiu 3% este izotonică.

O altă formulă care conține citrat de sodiu alături de acid citric și glucoză este următoarea:

Citrat de sodiu	22 g
Acid citric	8 g
Glucoză	24,50 g
Apă la	1000 ml

Substanțele se dizolvă în 800 ml apă, se agită pînă la completa dizolvare, se completează la volum, se filtrează în flacoane, se sterilizează la 120° timp de 20 de minute, sau în baia de apă în fierbere, de 3 ori cîte 30 de minute, în interval de 24 de ore.

Soluție injectabilă de citrat de sodiu (F. Pol.)

Injectabile natrii citrici

Acid citric	1,47 g
Hidroxid de sodiu 0,5 *N*	42 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă acidul citric în amestecul de hidroxid de sodiu și apă. După solubilizare, soluția se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane și se sterilizează la 110°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede incolor.

Se păstrează ferit de lumină (127).

F. Hung. prevede concentrația de 3,4 g% și sterilizarea la 120°, timp de 20 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de cloralhidrat

Injectabile chlorali hydrati

	I	II	III
Cloralhidrat	4 g	8 g	12 g
Citrat de sodiu	3 g	3 g	4 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Se dizolvă aseptic cloralhidratul şi citratul de sodiu în apă sterilă, soluţia se filtrează şi se repartizează aseptic în fiole sterile de 5 ml sau în flacoane.

Lichid limpede, incolor. Preparat aseptic.

Se prepară la nevoie; nu se conservă.

Soluţie injectabilă de cloramfenicol

Injectabile chloramphenicoli

	I	II
Cloramfenicol	0,10 g	0,20 g
Clorură de sodiu	0,90 g	0,80 g
Apă la	100 ml	100 ml

Cloramfenicolul şi clorura de sodiu se dizolvă la cald în 80 ml apă şi se completează cu apă la 100 ml. Soluţia se filtrează şi se repartizează în flacoane, care se sterilizează la 115°, timp de 20 de minute.

Uneori se prescrie formula următoare:

Cloramfenicol	0,20 g
Glucoză	5,00 g
Apă la	100 ml

Se prepară o soluţie sterilă de glucoză 5%, în care se dizolvă la cald cloramfenicolul. Soluţia se filtrează şi se repartizează în flacoane care se sterilizează la 115°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede incolor sau slab gălbui.

Soluţie injectabilă de clorpromazină (F. Sov.)

Injectabile aminazini

Clorhidrat de clorpromazină	2,5 g
Sulfit de sodiu	0,1 g
Metabisulfit de sodiu	0,1 g
Acid ascorbic	0,2 g
Clorură de sodiu	0,6 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă sulfitul şi metabisulfitul de sodiu, acidul ascorbic şi clorura de sodiu în apă fiartă şi răcită; după solubilizare se adaugă

Scanned with OKEN Scanner

clorhidratul de clorpromazină, se filtrează şi se repartizează aseptic în fiole de 1 şi 2 ml (128).

Lichid limpede, incolor sau slab-gălbui. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Dacă această soluţie se înfiolează sub azot, se poate steriliza la 100°, timp de 30 de minute.

Manipularea clorhidratului de clorpromazină se face cu mănuşi de cauciuc, iar după terminarea operaţiei, operatorul se spală cu apă slab acidulată, fără săpun.

Ph. Nord. prevede următoarea formulă:

Clorhidrat de clorpromazină	2,5 g
Bisulfit de sodiu	0,1 g
Clorură de sodiu	0,7 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă bisulfitul de sodiu şi clorura de sodiu în apă, apoi se adaugă clorhidratul de clorpromazină şi soluţia se filtrează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Se admite introducerea de conservant (0,001% g/v azotat fenilmercuric).

Soluţie injectabilă de clorură de amoniu

Injectabile amonii cloridi

Clorură de amoniu	10 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorura de amoniu în apă, soluţia se filtrează se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează în vapori fluienţi la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

U.S.P. prevede sterilizarea la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţie injectabilă de clorură de calciu şi metenamină

Injectabile calcii chloridi et methenamini

Clorură de calciu	3,1 g
Metenamină	3,9 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorura de calciu şi metenamina în apă, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane care se sterilizează prin tindalizare la 80°, de 3 ori, timp de o oră, la intervale de 24 de ore.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de clorură de sodiu alcalină

Injectabile natrii chlorati alcalina
Ser Fischer

Clorură de sodiu	15 g
Carbonat de sodiu cristalizat	10 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorura de sodiu şi carbonatul de sodiu cristalizat în apă. Soluţia se filtrează şi se repartizează în flacoane, care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de cocaină (Ph. Nord.)

Injectabile cocaini

Clorhidrat de cocaină	4 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de cocaină în apă sterilă şi se filtrează în fiole sau flacoane sterile.

Se admite introducerea de conservant (0,001% g/v azotat fenilmercuric).

Lichid limpede, incolor, cu reacţie slab acidă. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

H. Hager prevede următoarea formulă:

Clorhidrat de cocaină	1,0 g
Clorură de sodiu	0,75 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă cocaina şi clorura de sodiu în apă acidulată cu acid clorhidric, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute. pH 3,5—4,0.

Soluţie injectabilă de cocaină şi morfină

Injectabile cocaini et morphini
Soluţie Schleich

	I	II	III
Clorhidrat de cocaină	0,01 g	0,10 g	0,20 g
Clorhidrat de morfină	0,005 g	0,025 g	0,025 g
Clorură de sodiu	0,85 g	0,85 g	0,85 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă clorhidratul de cocaină, clorhidratul de morfină şi clorura de sodiu în apă sterilă acidulată cu acidul clorhidric. Soluţia se filtrează, se tratează cu 2 picături apă fenolată 5% (sau cu soluţie 0,2% Nipagin) şi se repartizează în fiole sau flacoane sterile.

Lichid limpede, incolor. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

După H. Hager, soluţia se poate steriliza la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţie injectabilă de codeină (U.S.P.)

Injectabile codeini

	I	II	III
Fosfat de codeină	1 g	3 g	6 g
Clorură de sodiu	0,75 g	—	—
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml
Soluţie de acid clorhidric *N*	q.s.	q.s.	q.s.

Se dizolvă fosfatul de codeină şi clorura de sodiu în apa acidulată cu acid clorhidric în cantitate suficientă pentru a aduce pH-ul la 3—4. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui. pH 3—4.

Se păstrează ferit de lumină.

Fosfatul de codeină poate fi înlocuit cu clorhidrat de codeină.

Soluţie injectabilă de diclorhidrat de chinină (F. Sov)

Injectabile chinini dihydrochloridi

Diclorhidrat de chinină	50 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă diclorhidratul de chinină în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează în vapori fluenţi la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, gălbui, fără miros, cu gust foarte amar şi reacţie acidă la roşu de metil.

Se păstrează ferit de lumină.

B.P. prevede o soluţie de 30% şi recomandă ca la administrare să fie diluată cu un volum de cel puţin 10 ori mai mare de apă. Soluţia se sterilizează la 115°, timp de 20 de minute.

Soluţie injectabilă de dietilbarbiturat de sodiu (Ph. Dan.)

Injectabile natrii diaethylbarbiturici

Veronal sodic	10 g
Alcool	10 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă veronalul sodic în amestecul de alcool şi apă sterilă. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 5 ml sau în flacoane care se sterilizează la 100°, timp de 15 minute.

Lichid limpede, incolor. Preparat aseptic.

Se prepară la nevoie.

Termen de utilizare: cel mult 2 luni de la preparare.

Soluţie injectabilă de digitoxid

Injectabile digitoxini

Digitoxid	0,02	g
Alcool	32	g
Glicerină	35	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă aseptic digitoxidul în amestecul de alcool, apă şi glicerină, soluţia se filtrează şi se repartizează aseptic în fiole de 1 ml, sterile (129).

Lichid limpede, incolor. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de dihidrocodeinonă

Injectabile dihydrocodeinonă

Bitartrat de dihidrocodeinonă	1,5	g
Clorură de sodiu	0,68	g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă dicodidul şi clorura de sodiu în apa acidulată cu acid clorhidric. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 3—4.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de dihidromorfinonă (Ph. Dan. Add 1957)

Injectabile dihydromorphinoni

Clorhidrat de dihidromorfinonă	0,2	g
Clorură de sodiu	0,8	g
Metabisulfit de sodiu	0,05	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă dilaudenul şi clorura de sodiu în 80 ml apă, se adaugă metabisulfitul de sodiu şi restul de apă, se filtrează, se repartizează în

Scanned with OKEN Scanner

fiole de 1 ml sau în flacoane, şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 3—4.

Se păstrează ferit de lumină.

H. Hager propune acidularea acestei soluţii injectabile cu 1 ml soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*.

Soluţie injectabilă de dihidromorfinonă şi atropină

Injectabile dihydromorphinoni et atropini

Clorhidrat de dihidromorfinonă	0,2	g
Sulfat de atropină	0,3	g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă dilaudenul şi sulfatul de atropină în 80 ml apă acidulată cu acidul clorhidric. Soluţia se completează la 100 ml, se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 3—4.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de dihidromorfinonă şi scopolamină

Injectabile dihydromorphinoni et scopolamini

Clorhidrat de dihidromorfinonă	0,2	g
Bromhidrat de scopolamin	0,03	g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă componentele în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

pH 3—4.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de dihidromorfinonă, scopolamină şi efedrină

Injectabile dihydromorphinoni scopolamini et ephedrini

Clorhidrat de dihidromorfinonă	0,2	g
Bromhidrat de scopolamină	0,05	g
Clorhidrat de efedrină	2,5	g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă dilaudenul, scopolamina şi efedrina în apa acidulată cu acid clorhidric. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Lichid limpede, incolor. pH 3—4.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de efedrină

Injectabile ephedrini

	I	II
Clorhidrat de efedrină	1,0 g	5,0 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de efedrină în 80 ml apă, se completează la 100 ml cu apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează la 116°, timp de 30 de minute.
Lichid limpede, incolor. pH 5—7.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de emetină (Ph. Nord.)

Injectabile emetini

Clorhidrat de emetină	5 g
Edetat disodic	0,01 g
Clorură de sodiu	0,4 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de emetină, edetatul disodic şi clorura de sodiu în amestecul de acid clorhidric 0,1 *N* şi apă. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.
Se admite introducerea de conservant (0,3% g/v tricresol).
Lichid limpede, incolor. pH 3—4.
Se păstrează ferit de lumină.

F. Sov. prevede concentraţia 1% şi sterilizarea la 100°, timp de 30 de minute, fără adaos de stabilizanţi.

F. Franc. prevede concentraţia de 4% şi izotonizarea soluţiei cu 0,75% clorură de sodiu.

B.P. prevede concentraţia de 6% şi ajustarea pH-ului la 3.

H. Hager propune următoarea formulă:

Clorhidrat de emetină	3 g
Clorură de sodiu	0,65 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă emetina şi clorura de sodiu în apă acidulată cu acid clorhidric: soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de eserină

Injectabile physostygmini

Salicilat de eserină	0,1	g
Metabisulfit de sodiu	0,05	g
Glucoză	5	g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	2	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă metabisulfitul de sodiu, glucoza şi salicilatul de eserină în apa acidulată şi se saturează cu bioxid de carbon sau azot. Soluţia de filtrează sub bioxid de carbon şi se repartizează în fiole care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Se va evita contactul cu metalele.

Lichid limpede, incolor. pH 2,8—3,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de etilmorfină

Injectabile aethylmorphini

Clorhidrat de etilmorfină	1	g
Clorură de sodiu	0,74	g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă dionina şi clorura de sodiu în amestecul de apă şi soluţia de acid clorhidric 0,1 *N*. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 3—4.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de fenilpropionat de testosteron

Injectabile testosteroni phenylpropionati

Fenilpropionat de testosteron	10	g
Alcool benzilic	20	g
Ulei de floarea soarelui neutralizat la	100	ml

Se dizolvă fenilpropionatul de testosteron în alcoolul benzilic, soluţia se diluează la 100 ml cu ulei de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat. Soluţia se filtrează la cald, se repartizează în fiole de 1 ml care se sterilizează la 120°, timp de 60 de minute.

Soluţie limpede, gălbuie.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de feniramin

Injectabile pheniramini

Feniramin	2,5	g
Pirosulfit de sodiu	0,15	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă componentele în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 2 ml şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră sau foarte slab gălbuie, pH 5,8—7,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de fenobarbital sodic (B.P.)

Injectabile natrii phenylbarbiturici

Soluţia sterilă de luminal sodic se prepară prin dizolvarea luminalului sodic în cantitatea cerută de apă sterilă lipsită de bioxid de carbon.

Soluţia se utilizează imediat după preparare.

C. Raine şi C. Cooper propun următoarea formulă cu o stabilitate de aproximativ 6 luni:

Fenobarbital sodic	19,5	g
Propilenglicol	60	ml
Alcool benzilic	2	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă luminalul sodic în amestecul de propilenglicol, alcool benzilic şi apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează în vapori fluenţi sau la 115°, timp de 30 de minute.

Industria prelucrează soluţia de acid feniletilbarbituric în concentraţie de 10% în propilenglicol.

Lichid limpede, incolor, vîscos.

C. Stich prevede următoarea formulă:

Fenobarbital sodic	20	g
Glicerină	20	g
Alcool	10	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă aseptic fenobarbitalul sodic în amestecul de glicerină şi alcool şi soluţia se diluează cu apă proaspăt distilată, sterilizată şi răcită la 30°. Soluţia se repartizează aseptic în fiole de 1 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de fenobarbital sodic şi uretan (Ph. Dan.)

Injectabile natrii phenylbarbiturici cum urethano

Fenobarbital	3	g
Fenobarbital sodic	6,72	g
Uretan	25	g
Alcool	15	g
Glicerină	12,5	g
Apă la	100	ml

Se amestecă alcoolul cu glicerina şi 20 ml apă, se dizolvă aseptic fenobarbitalul, fenobarbitalul sodic şi uretanul; în acest amestec se adaugă restul de apă sterilă. Soluţia se filtrează şi se repartizează aseptic în fiole care se sterilizează la 100°, timp de 15 minute.

Lichid limpede, incolor. pH 7,5—8,7.

Se păstrează ferit de lumină.

Termen de utilizare: 6 luni.

O formulă asemănătoare este şi următoarea:

Fenobarbital	3,0	g
Fenobarbital sodic	6,12	g
Uretan	25,0	g
Alcool	15	g
Glicerină	12,5	g
Apă la	100	ml

Fenobarbitalul şi uretanul se dizolvă în amestecul de alcool şi glicerină.

Separat se dizolvă fenobarbitalul sodic în 20 ml apă. Se amestecă ambele soluţii, se completează cu apă la volum şi se sterilizează la 100°, timp de 15 minute.

Fenobarbitalul este foarte puţin solubil în apă (1 :1 100); fenobarbitalul sodic este solubil în apă (1 :2) cu reacţie alcalină, soluţia fiind foarte puţin stabilă datorită bioxidului de carbon din aer şi din apă, care precipită fenobarbitalul.

Sub acţiunea căldurii, în timpul sterilizării, fenobarbitalul este descompus în feniletilacetiluree şi acid carbonic. Gradul de descompunere al soluţiei de fenobarbital este în funcţie de temperatură, de durata încălzirii, şi de concentraţia soluţiei. De aceea nu este recomandabilă prepararea unei soluţii apoase de fenobarbital sodic şi s-a recurs la formula de mai sus care are stabilitatea de cel puţin 30 de zile. Adaosul de alcool etilic, glicerină, uretan, previne hidroliza fenobarbitalului sodic şi permite sterilizarea soluţiei la 100°, timp de 15 minute.

Soluţie injectabilă de fluoresceină

Injectabile fluoresceini

Fluoresceină solubilă	5	g
Apă la	100	ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă fluoresceina în apă saturată cu azot, soluţia se filtrează prin filtru bacterial şi se repartizează în fiole de 2 ml.

Lichid limpede, galben, cu fluorescenţă puternică. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

În lipsa fluoresceinei solubile se poate prepara soluţia după formula următoare :

Fluoresceină	1 g
Carbonat de sodiu	1 g
Apă la	20 ml

Se dizolvă fluoresceina cu carbonatul de sodiu prin digerare în apă, soluţia se filtrează bacterial sau se tindalizează la 60°, de trei ori timp de o oră, la intervale de 24 de ore.

Soluţie injectabilă de fosfat de sodiu

Injectabile natrii phosphorici

Fosfat bisodic Sörensen ($Na_2HPO_4 2H_2O$)	1,8 g
Fosfat monobazic ($NaH_2PO_4 2H_2O$)	0,45 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă componentele în apă sterilă, soluţia se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 7,3.

Soluţia este izotonică şi izohidrică.

Soluţie injectabilă de galactoză

Injectabile galactosi

Galactoză D	10 g	20 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1 g	1 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă galactoza în soluţia de acid clorhidric diluat cu apa prescrisă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Se pot prepara soluţii de galactoză 10 şi 20% şi fără acidulare cu acid clorhidric, dacă se foloseşte apă saturată cu bioxid de carbon, filtrarea şi înfiolarea de asemenea fiind executate sub bioxid de carbon.

Soluţie injectabilă de gelatină (F. Sov.)

Injectabile gelatinae

Gelatină	10 g
Clorură de sodiu	0,5 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se umectează gelatina cu o cantitate din apa prescrisă, apoi se adaugă restul de apă în care s-a dizolvat clorura de sodiu şi se menţine pe baia de apă pînă la dizolvare. Se lasă să se răcească la 60° şi se filtrează prin pîlnie menţinută la 60°, în fiole de 10 şi 25 ml. Se sterilizează în vapori fluenţi la 100°, timp de 25 de minute, după care se ridică temperatura la 120° (timp de 5 minute) şi se menţine în autoclav la 120° încă 15 minute. Se scot fiolele din autoclav şi se menţin într-un termostat la 37°, timp de o săptămînă, îndepărtîndu-se eventualele fiole care au prezentat colonii de bacterii.

Gel incolor sau slab gălbui, care se lichefiază la încălzire.

Se păstrează la loc răcoros, ferit de lumină.

Weichherz şi Schröder propun următorul procedeu de preparare a soluţiei injectabile de gelatină:

	I	II
Gelatină	100 g	200 g
Soluţie de clorură de sodiu 0,9%	850 ml	750 ml
Soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 *N*	q.s.	q.s.
m-Crezol	1 g	1 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml

Se dizolvă la cald gelatina în soluţia izotonică de clorură de sodiu, soluţia se neutralizează cu hidroxid de sodiu (la turnesol), se adaugă m-crezolul şi se completează la 1 000 ml cu apă. Soluţia se filtrează la cald şi se repartizează în fiole (10—100 ml), care se sterilizează la 100°, de 3 ori cîte 15 minute. Între sterilizări, soluţia se menţine la 37°. După terminarea sterilizării, probe din fiole sînt menţinute 8—10 zile la 37°.

Soluţie injectabilă de gelatină şi clorură de calciu

Injectabile gelatinae et calcii chlorati

Gelatină	5 g
Clorură de calciu	1 g
Apă la	100 ml

În soluţia de gelatină (5 g în 90 ml apă) prelucrată cum se arată la soluţia injectabilă de gelatină se adaugă clorura de calciu dizolvată în apă. Soluţia se filtrează la cald şi se repartizează în fiole (10—100 ml) care se sterilizează la 120°, timp de 20 minute.

Gel incolor sau slab gălbui, care se lichefiază la încălzire.

Se păstrează la loc răcoros, ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de glicerofosfat de calciu

Injectabile calcii glycerophosphorici

Glicerofosfat de calciu	3,35 g
Acid lactic	0,50 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă glicerofosfatul de calciu în amestecul de apă şi acid lactic, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 3 ml, care se sterilizează în baia de apă în fierbere timp de 35 de minute.

O formulă asemănătoare propune şi H. Hager:

Glicerofosfat de calciu	3,35	g
Acid lactic	0,25	g
Clorură de sodiu	0,25	g
Apă la	100	ml

G. Lusignani prevede adaosul de 4% manită:

Glicerofosfat de calciu	3,35	g
Manită	4	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă glicerofosfatul de calciu şi manita în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 3 ml şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie injectabilă de glicerofosfat de sodiu

Injectabile natrii glycerophosphorici

	I	II
Glicerofosfat de sodiu	10 g	20 g
Apă la	100 g	100 g

Se dizolvă glicerofosfatul de sodiu în apă, soluţia se filtrează şi repartizează în fiole care sînt sterilizate prin tindalizare la 80°, timp de 60 de minute, de 3 ori la intervale de 24 de ore.

Lichid limpede, slab gălbui.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de glucoză şi albastru de metilen (F. Sov.)

Injectabile glucosi et methyleni coerulei

Glucoză anhidră	25	g
Albastru de metilen	1	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă glucoza şi albastrul de metilen în apă la cald, soluţia se filtrează, se infiolează în fiole de 20 şi 50 ml sau în flacoane şi se sterilizează în vapori fluenţi la 100°, timp de 60 de minute.

Lichid de culoare albastră-închisă.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de glucoză, teofilină şi salicilat de sodiu

Injectabile teophylini composita

Glucoză	10 g
Teofilină	2 g
Salicilat de sodiu	2 g
Edetat disodic monocalcic	0,012 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă salicilatul de sodiu în 20 ml apă, se adaugă teofilina şi, după solubilizare, se diluează soluţia cu restul de apă în care s-a dizolvat glucoza şi edetatul disodic monocalcic. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 5 şi 10 ml, care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră sau foarte slab gălbuie. pH 5,0—7,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de glutamat de magneziu

Injectabile magnesii glutamati

Acid glutamic	9,3 g
Oxid de magneziu	1,3 g
Uree	0,1 g
Pirosulfit de sodiu	0,12 g
Edetat disodic	0,05 g
Apă la	100 ml

Se încălzeşte suspensia de oxid de magneziu şi acid glutamic în apă pînă la dizolvare, excesul de oxid de magneziu este îndepărtat prin filtrare, se adaugă ureea, pirosulfitul de sodiu şi edetatul de sodiu, se completează la volum, se filtrează, se repartizează în fiole de 10 ml şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră. pH 9,5—10,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de glutamat de sodiu

Injectabile natrii glutamati

Acid glutamic	8,7 g
Carbonat de sodiu	3,2 g
Pirosulfit de sodiu	0,12 g
Uree	0,10 g
Edetat disodic	0,05 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă la cald componentele în 80 ml apă, soluţia se completează la 100 ml cu apă, se filtrează, se repartizează în fiole de 10 ml şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră. pH 6,0—8,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de gomenol uleioasă

Injectabile aetherolei niaouli oleosa

Gomenol	10	g
Ulei pentru injecţii la	100	ml

Se amestecă gomenolul cu uleiul pentru injecţii, se filtrează (dacă este necesar) şi se repartizează în flacoane bine închise care se sterilizează la 140° în etuvă, timp de 2 ore.

Lichid limpede, galben-deschis, cu miros de gomenol.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de guaiacol şi iod uleioasă

Injectabile gajacoli et Jodi oleosa
Soluţie Marian

Iod	5	g
Guaiacol	3	g
Ulei pentru injecţii la	100	ml

Se triturează iodul şi guaiacolul cu o porţiune din uleiul pentru injecţii steril. Suspensia se trece într-un flacon steril cu restul de ulei pentru injecţii; flaconul se astupă şi se încălzeşte pe baia de apă, pînă la obţinerea unei soluţii perfecte. Se filtrează şi soluţia se repartizează în flacoane sterile.

Lichid limpede, roşu-brun, cu miros de guaiacol şi iod. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de hematoporfirină

Injectabile hematoporphyrini

Hematoporfirină	0,20	g
Clorură de sodiu	0,80	g
Alcool benzilic	1,50	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă componentele în 80 ml apă, soluţia se completează la 100 ml, se filtrează şi se repartizează în fiole de 2 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie limpede, roşie-brună. pH 7,0—8,0. Produs aseptic.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de hemisuccinat de hidrocortizon

Injectabile hydrocortizoni hemisuccinati

A. Hemisuccinat de hidrocortizon	2,5 g
Glicerinformal la	100 ml
B. Bicarbonat de sodiu	0,9 g
Apă la	400 ml

Se prepară separat soluţia de hemisuccinat de hidrocortizon în glicerinformal, care se repartizează cîte 1 ml în fiole de 5 ml şi soluţia de bicarbonat de sodiu în apă, care se repartizează cîte 4 ml în fiole de 5 ml. La administrare se amestecă soluţiile în fiola de hemisuccinat de hidrocortizon şi după omogenizare, soluţia limpede şi incoloră obţinută, se injectează.

Fiolele sînt sterilizate la 100°, timp de 30 de minute.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de heparină

Injectabile heparini

Heparină sodică	50 000 u.i.
Clorură de sodiu	0,9 g
Fenol	0,5 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă componentele în 80 ml apă, soluţia se completează la 100 ml, se filtrează şi se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane de 5 ml.

Lichid limpede, gălbui. pH 7—8. Produs aseptic.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de hexoestrol

Injectabile hexoestroli

	I	II	III
Diacetat de hexoestrol	0,10 g	0,25 g	0,40 g
Clorbutanol	0,5 g	0,5 g	0,5 g
Alcool benzilic	—	—	4 g
Ulei de floarea soarelui neutralizat la	100 ml	100 ml	100 ml

Se dizolvă la cald clorbutanul şi diacetatul de hexoestrol în ulei de floarea soarelui, la care s-a adăugat, după caz, alcool benzilic. Soluţia

Scanned with OKEN Scanner

se filtrează la cald, se repartizează în fiole de 1 ml (soluţia I), 2 ml (soluţia II) sau 5 ml (soluţia III), care se sterilizează la 120°, timp de 60 de minute.

Soluţie limpede, galben-deschis.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de hexoestrol şi testosteron

Injectabile hexoestroli et testosteroni

Diacetat de hexoestrol	0,05 g
Propionat de testosteron	1,00 g
Alcool benzilic	20,0 g
Ulei de floarea soarelui neutralizat la	100 ml

Se dizolvă diacetatul de hexoestrol şi propionatul de testosteron în alcool benzilic, soluţia se amestecă cu uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat. Soluţia se filtrează la cald, se repartizează în fiole de 1 ml, care se sterilizează la 120°, timp de 60 de minute.

Lichid limpede, gălbui.

Soluţie injectabilă de hidrocortizon în soluţie alcoolică (Ph. Nord)

Diluendum hydrocortisoni

Hidrocortizon	0,5 g
Alcool	42 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă hidrocortizonul în amestecul de apă sterilă şi alcool; soluţia se filtrează, se înfiolează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de hidroxizină

Injectabile hydroxyzini

Clorhidrat de hidroxizină (atarax)	5 g
Soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 *N*	12,5 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de hidroxizină în 80 ml apă, se adaugă soluţia de hidroxid de sodiu 0,1 *N*, pînă ce se aduce soluţia la pH 5—6 şi se completează la 100 ml. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, gălbuie. pH 5—6.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de histamină

Injectabile histamini

	I	II
Clorhidrat de histamină	0,1 g	1,0 g
Clorură de sodiu	0,85 g	0,8 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de histamină şi clorura de sodiu în 80 ml apă, se completează la volum, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează la 116°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră. pH 4—6.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de histidină

Injectabile hystidini

Clorhidrat de histidină	4 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de histidină în apă, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 4—5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de homatropină

Injectabile homatropini

Bromhidrat de homatropină	0,15 g
Clorură de sodiu	0,80 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă bromhidratul de homatropină şi clorura de sodiu în apă sterilă. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane sterile.

Lichid limpede, incolor. Preparat aseptic. pH 6.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţia se poate steriliza şi prin tindalizare la 80°, de 3 ori, timp de o oră, la intervale de 24 ore, dacă substanţele au fost solubilizate într-un amestec de 0,5 g cloroform în 100 ml soluţie acid clorhidric N/500.

Soluţie injectabilă de indigotindisulfat (U.S.P.)

Injectabile indigotindisulphonati

Este o soluţie sterilă de indigotindisulfat de sodiu în apă, în concentraţie de 0,8%.

Scanned with OKEN Scanner

H. Brunnhofer propune următoarea formulă:

Indigocarmin	0,4	g
Manită	5,09	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă la uşoară încălzire indigocarminul şi manita în apa fiartă şi răcită, saturată cu azot. După răcire se filtrează prin filtru de 2 ori, se saturează cu azot, se menţine 10 zile la răcitor, se refiltrează de 2 ori şi se repartizează sub azot în fiole sau flacoane care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute (130, 131, 132, 30).

pH 4—5,5.

Soluţie injectabilă de iodură de potasiu

Injectabile kalii jodati

Iodură de potasiu	5	g
Tiosulfat de sodiu	0,1	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă iodura de potasiu şi tiosulfatul de sodiu în apă, soluţia se filtrează şi repartizează în fiole sau flacoane care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de izoniazidă

Izoniazidă	2,5	g
Clorură de sodiu	0,8	g
Apă la	100	ml

Izoniazida şi clorura de sodiu se dizolvă în 80 ml apă, se completează la volum, se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră sau foarte slab gălbuie. pH 5,5—6,5.

Izoniazida fiind o substanţă fotosensibilă, soluţia injectabilă se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de lactat de calciu

Injectabile calcii lactici

Lactat de calciu	5	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă lactatul de calciu prin agitarea prelungită în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Lichid limpede, incolor, steril. pH 6,5—7.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de lactat de chinidină

Injectabile chinidini lactici

Chinidină pură	6,5 g
Acid lactic (D = 1,21)	2,7 g
Glucoză	5 g
Apă la	100 ml

Se amestecă acidul lactic cu apa şi se încălzeşte la 30—40°. În acest amestec se dizolvă chinidina, se adaugă glucoza şi 0,1—0,2 g cărbune activ, se agită şi se filtrează. Se verifică dacă pH-ul este cuprins între 4 şi 5 cu metiloranj (portocaliu) şi roşu de metil (roşu) şi la nevoie se ajustează pH-ul cu soluţie diluată de acid lactic sau de bicarbonat de sodiu. Soluţia se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 115°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui. pH 4—5.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de levulinat de calciu (Ph. Nord)

Injectabile calcii laevulinatis

Levulinat de calciu	10 g
Apă sterilă la	100 ml

Se dizolvă levulinatul de calciu la cald în apa prescrisă, se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane.
Soluţia se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.
Se admite introducerea de conservant (0,3% tricresol g/v).
Lichid limpede, incolor.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de lobelină (F. R. VII)

Injectabile lobelini

	I	II	III
Clorhidrat de lobelină	1 g	0,3 g	0,1 g
Clorură de sodiu	—	—	0,9 g
Soluţia de acid clorhidric 0,1 *N*	1 ml	1,5 ml	1 ml
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Se dizolvă, după caz, clorura de sodiu în apă, se adaugă soluţia de acid clorhidric şi se completează la 100 ml cu apă. Soluţia se filtrează aseptic, se repartizează în fiole care sînt sterilizate prin tindalizarea la 60°, timp de 60 de minute, de 3 ori la intervale de 24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

Lichid limpede, incolor. pH 2,8—3.
Se păstrează ferit de lumină.
F.R.VII prevede numai concentraţia 0,3%.
Ph. Dan. prepară soluţia aseptic, apoi o sterilizează la 100°, timp de 15 minute.
F. Sov. prevede o concentraţie de 1%.

Soluţie injectabilă de mentol în soluţie uleioasă

Injectabile mentholi oleosa

Mentol	2 g
Ulei de floarea soarelui la	100 ml

Se dizolvă mentolul în uleiul pentru injecţii, se filtrează la cald, se repartizează în flacoane şi se menţin la 140°, timp de 2 ore.
Lichid limpede, galben-deschis, cu miros de mentol.
Se păstrează ferit de lumină.
În locul uleiului de floarea soarelui se poate utiliza ulei vegetal injectabil sau ulei de parafină.

Soluţie injectabilă de mercurocrom

Injectabile merbromini

Mercurocrom	3,76 g
Clorură de sodiu	0,42 g
Soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 *N*	4 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă mercurocromul de sodiu în 80 ml apă, se adaugă soluţia de hidroxid şi se completează la 100 ml. Soluţia se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează prin tindalizare la 60°, timp de 60 de minute, de 3 ori, la intervale de 24 de ore.
Lichid limpede, roşu, cu fluorescenţă galbenă-verzuie.
Se păstrează ferit de lumină.
Această soluţie injectabilă conţine 1% mercur.

Soluţie injectabilă de metadonă

Injectabile methadoni

Metadonă (mecodin)	0,5 g
Clorură de sodiu	0,8 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă componentele în 80 ml apă, soluţia se completează cu apă la 100 ml, se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează.
Soluţie limpede, incoloră. pH 4,0—6,0.
Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de morfină cu atropină (F. Hung)

Injectabile morphini cum atropino

	I	II
Clorhidrat de morfină	1 g	2 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1 ml	1 ml
Sulfat de atropină	0,05 g	0,05 g
Clorură de sodiu	0,7 g	0,55 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se amestecă 80 ml apă cu soluţie de clorhidrat 0,1 ml *N*, se adaugă clorhidratul de morfină, sulfatul de atropină şi clorura de sodiu şi după dizolvare se completează cu apă la 100 ml. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 1 ml sau în flacoane, care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de moruat de sodiu

Injectabile natrii morrhuati

Moruat de sodiu	5 g
Alcool benzilic	2 g
Fenol	0,3 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă moruatul de sodiu, alcoolul benzilic şi fenolul în 80 ml apă. Soluţia se completează la volum, se filtrează şi se repartizează în fiole de 5 ml, care se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, galbenă-portocalie.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de neostigmină

Injectabile neostigmini

Metilsulfat de neostigmină	0,05 g
Apă la	100 ml

Metilsulfatul de neostigmină se dizolvă în 80 ml apă, soluţia se completează la volum, se filtrează şi se sterilizează la 115°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră. pH 5,0—7,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de nicotinamidă

Injectabile nicotinamidi

	I	II
Nicotinamidă	3 g	5 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă nicotinamida în 80 ml apă, se completează cu apă la 100 ml, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml (soluţia I) sau 2 ml (soluţia II) şi se sterilizează la 115°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră. pH 5,0—7,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de nitrit de sodiu (F. Sov.)

Injectabile natrii nitritis

Nitrit de sodiu	1 g
Soluţie de hidroxid de sodiu 0,1*N*	0,2 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă nitratul de sodiu în apă şi se adaugă soluţia de hidroxid de sodiu 0,1 *N*. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 5 ml şi se sterilizează în vapori fluenţi la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.

Se păstrează ferit de lumină.

Termen de utilizare 6 luni.

F. Hung. prepară soluţia de nitrit de sodiu în două concentraţii:

	I	II
Nitrit de sodiu	5 g	8 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă nitritul de sodiu în 80 ml apă, se completează cu apă la 100 ml. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţie injectabilă de noradrenalină

Injectabile noradrenalini bitartarici

	I	II
Bitartrat de noradrenalină	0,2 g	0,4 g
Clorură de sodiu	0,2 g	0,2 g
Pirosulfit de potasiu	0,4 g	0,4 g
Uree	0,15 g	0,15 g
Apă la	100 ml	100 ml

Ureea, pirosulfitul de potasiu şi clorura de sodiu, se dizolvă în 80 ml apă, se adaugă bitartratul de noradrenalină şi se repartizează în fiole de 1 ml închise sub azot. Se sterilizează la 100°, timp de 20 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie limpede, incoloră. pH 3,0—5,0.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de noraminofenazonă

Injectabile noraminphenazoni

Noraminfenazonă (Novalgin)	50 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă Novalginul în apă sterilă, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 2 şi 5 ml sau în flacoane sterile.
Lichid limpede, incolor sau slab gălbui. Preparat aseptic.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de noraminofenazonă şi bromură de butilscopolamoniu

Injectabile scobutili compositi

Bromură de butilscopolamoniu	0,4 g
Noraminofenazonă	50 g
Hidrosulfit de sodiu	0,15 g
Fosfat disodic $2H_2O$	0,41 g
Acid citric	0,18 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă componentele în 40 ml apă, soluţia se completează la 100 ml cu apă, se repartizează în fiole de 5 ml, care se sterilizează la 116° timp de 30 de minute.
Soluţie limpede, gălbuie. pH 5,5—6,5.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de nucleinat de sodiu

Injectabile natrii nucleinici

Nucleinat de sodiu	5 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă nucleinatul de sodiu în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 110°, timp de 30 de minute.
Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de opiu concentrat (F. R. VII)

Injectabile opii concentrati	I	II
Opiu concentrat	1 g	2 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1*N*	2 ml	2 ml
Apă la	100 ml	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Opiul concentrat se dizolvă într-o porţiune de apă, se adaugă soluţia de acid clorhidric 0,1 *N* şi se completează cu apă la 100 ml. Soluţia se lasă 24 de ore într-un loc răcoros, apoi se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, galben-brun. pH 3,0—4,5.

Se păstrează ferit de lumină.

F. Hung. prevede şi concentraţia de 4%. Deininger prevede solubilizarea în amestec hidroalcoolic glicerinat:

Pantopon	2 g
Alcool	5 g
Glicerină	15 g
Apă la	100 ml

Se presară pantoponul pe suprafaţa solventului, după solubilizare soluţia se saturează cu gaz inert (azot sau bioxid de carbon), se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane, care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute, de 3 ori, la interval de 24 de ore.

Soluţie injectabilă de oxicianură de mercur

Injectabili hydrargyri oxycyanati

Oxicianură de mercur	0,1 g
Clorură de sodiu	0,8 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă oxicianura de mercur şi clorura de sodiu în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane, se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 7,5—9,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de pantotenat de calciu

Injectabile calcii pantotenati

Pantotenat de calciu	10 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă pantotenatul de calciu în 80 ml apă, soluţia se completează cu apă la 100 ml, se filtrează, se repartizează în fiole de 5 ml, care se tindalizează la 70°, de 3 ori cîte 30 de minute, la intervale de 24 de ore.

Soluţie limpede, incoloră. pH 6,5—8,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de papaverină

Injectabile papaverini

Clorhidrat de papaverină	4 g
Edetat de calciu şi sodiu	0,012 g
Apă distilată la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Clorhidratul de papaverină şi edetatul disodic monocalcic se dizolvă în 80 ml apă la cald, după răcire se completează la volum şi se sterilizează la 100°, timp de 60 de minute. pH 3,0—4,5.

O altă formulă recomandată de unii autori este următoarea :

Clorhidrat de papaverină	2 g
Acid benzoic	0,1 g
Apă la	100 ml

Soluţia se sterilizează la 100°, timp de 60 de minute.

Uneori se prescrie papaverina în concentraţie de 10%, cînd solubilizarea se realizează prin intermediul antipirinei şi a uretanului, ca în formula :

Clorhidrat de papaverină	10 g
Uretan	2 g
Antipirină	5 g
Edetat disodic monocalcic	0,15 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă în 80 ml apă, uretanul şi antipirina, la uşoară încălzire se dizolvă clorhidratul de papaverină şi se adaugă edetatul de sodiu şi de calciu. Soluţia se completează la 100 ml cu apă, se filtrează şi se repartizează în fiole de 2 ml, care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, slab gălbuie. pH 3,0—4,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de percaină 1 : 200 (Ph. Nord.)

Injectabile cincaini non vasoconstringens 5 mg/ml

Clorhidrat de cincocaină	0,5 g
Glucoză	6 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de cincocaină şi glucoza în apă sterilă, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de percaină 1 :1 500 (Ph. Nord.)

Injectabile cinchocaini hydrochlorici
Injectabile cincaini non vasoconstringens 0,67 mg/ml
Soluţie Jones

Clorhidrat de cincocaină	0,067 g
Clorură de sodiu	0,5 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă clorhidratul de cincocaină şi clorura de sodiu în apa sterilă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Gstirner prevede o soluţie de 0,1 g% izotonizată cu 0,7 g clorură de sodiu.

Soluţie injectabilă de permanganat de potasiu

Injectabile kalii permanganici

Permanganat de potasiu	0,1 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă permanganatul de potasiu în apă fierbinte filtrată, soluţia se repartizează în flacoane care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, roşu-violaceu.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de petidină

Injectabile petidini

Clorhidrat de petidină (Dolantin)	5 g
Clorură de sodiu	0,8 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă Dolantinul şi clorura de sodiu în apă. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 5—6.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de pilocarpină

Injectabile pilocarpini

Clorhidrat de pilocarpină	2 g
Clorură de sodiu	0,45 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă pilocarpina şi clorura de sodiu în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 5—5,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de piridoxină

Injectabile piridoxini

Clorhidrat de piridoxină	2,5 g
Apa la	100 ml

Clorhidratul de piridoxină se dizolvă în 80 ml apă, se completează la volum, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 2 ml şi se sterilizează la 120°, timp de 15 minute.

Soluţie limpede, incoloră sau slab gălbuie. pH 2,5—4,0.

Clorhidratul de piridoxină este inactivat de lumină şi mai ales de razele ultraviolete, de aceea flacoanele în care se condiţionează trebuie să fie de culoare brună şi vor fi păstrate ferit de lumină.

În literatură se citează următoarea formulă:

Clorhidrat de piridoxină	2,5 g
Clorbutanol	0,2 g
Apă la	100 ml

Soluţia se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Această formulă prezintă însă dezavantajul instabilităţii clorbutanolului la temperatura sterilităţii.

La prelucrarea soluţiilor injectabile cu piridoxină trebuie evitate ustensilele de metal (fier), iar hîrtia de filtru se va spăla în prealabil cu acid clorhidric diluat şi apoi cu apă distilată pentru a îndepărta urmele de fier (125).

Soluţie injectabilă de procaină

Injectabile procaini

	I	II	III
Clorhidrat de procaină	1 g	2 g	4 g
Clorură de sodiu	0,69 g	0,5 g	0,12 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Clorhidratul de procaină şi clorura de sodiu se dizolvă în 80 ml, apă, se aduce la volum şi se sterilizează la 100°, timp de 60 de minute.

Clorhidratul de procaină se descompune prin hidroliză în acid paraaminobenzoic şi dietilaminoetanol (133, 134).

Hidroliza creşte proporţional cu pH-ul soluţiei. Soluţiile cele mai stabile sînt acelea care au pH-ul cuprins între 3,1 şi 4,1.

În scopul unei păstrări mai îndelungate a soluţiilor injectabile de clorhidrat de procaină, industria foloseşte stabilizanţi cum sînt: bisulfit de sodiu, acetonbisulfit de sodiu, formaldehidsulfoxilat de sodiu (rongalita), acid benzoic etc.

Unii autori recomandă un adaos de 0,005 g% EDTA-Na (135, 136).

Scanned with OKEN Scanner

Se dau mai jos cîteva din aceste formule:

Clorhidrat de procainã	4,0 g
Bisulfit de sodiu	0,10 g
Acid clorhidric diluat	0,5 ml
Apă la	100 ml

	I	II	III
Clorhidrat de procainã	1 g	2 g	4 g
Uree	0,1 g	0,1 g	0,15 g
Acetonbisulfit de sodiu	0,2 g	0,2 g	0,4 g
Clorurã de sodiu	0,3 g	0,25 g	0,2 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Unii autori recomandă pentru administrare intramusculară soluţii de procainã cu pH mai ridicat, care sînt nedureroase şi au o acţiune anestezică mai puternică.

O asemenea soluţie se poate prepara după următoarea formulă:

	I	II
Clorhidrat de procainã	1 g	4 g
Bicarbonat de sodiu	0,2 g	0,2 g
Clorurã de sodiu	0,5 g	0,8 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă pe rînd bicarbonatul de sodiu, clorura de sodiu şi clorhidratul de procainã în apă, se completează la volum cu apă şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Spre deosebire de soluţiile cu pH acid (3,5—5,5), soluţia amintită, fiind alcalină, nu este stabilă şi se va administra în cel mult 6 ore de la preparare (137, 138).

Aceste soluţii se folosesc frecvent şi în stomatologie.

Uneori se prescrie procaina-bază, asociată cu cafeină, în formule ca cea de mai jos:

Procainã-bază	2,36 g
Cafeină	2,12 g
Citrat monosodic	2,12 g
Uree	0,15 g
Acetonbisulfit de sodiu	0,20 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă citratul monosodic, ureea şi acetonbisulfitul de sodiu în 80 ml apă, se adaugă apoi cafeina şi procaina-bază şi se încălzeşte pînă la completa dizolvare. Soluţia se completează cu apă la 100 ml, se filtrează, se repartizează în fiole şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră. pH 4,0—5,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de progesteron şi testosteron

Injectabile progesteroni et testosteroni

	I	II
Progesteron	0,5 g	1,0 g
Propionat de testosteron	1,0 g	2,5 g
Alcool benzilic	10 g	20 g
Ulei de floarea soarelui la	100 ml	100 ml

Se dizolvă progesteronul şi propionatul de testosteron în alcoolul benzilic, soluţia se amestecă cu uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat, se filtrează la cald şi se repartizează în fiole de 1 ml care se sterilizează la 120°, timp de 60 de minute.

Lichid limpede, galben-deschis.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de prometazină (F. Sov.)

Injectabile promethazini

Clorhidrat de prometazină (romergan)	2,5 g
Acid ascorbic	0,2 g
Clorură de sodiu	0,6 g
Sulfit de sodiu anhidru	0,1 g
Metabisulfit de sodiu	0,1 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă sulfitul şi metabisulfitul de sodiu, acidul ascorbic şi clorura de sodiu în apă fiartă şi răcită, după solubilizare se adaugă clorhidratul de prometazină, se filtrează şi se repartizează în fiole de 2 ml în condiţii aseptice.

Lichid limpede, incolor. Preparat aseptic.

Preparatul se livrează după 2 săptămîni de la preparare.

Se păstrează ferit de lumină.

Manipularea clorhidratului de prometazină se face cu mănuşi de cauciuc: după terminarea operaţiei se spală cu apă slab acidulată, fără săpun.

Soluţie injectabilă de protamină (B. F.)

Injectabile protamini

Sulfat de protamină	1 g
Clorură de sodiu	0,7 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă sulfatul de protamină şi clorura de sodiu în apă sterilă.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole sau flacoane sterile.
Lichid limpede, incolor.
Preparat aseptic.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de proteinat de argint

Injectabile argenti proteinici

	I	II
Proteinat de argint	0,20 g	0,50 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă proteinatul de argint în apă sterilă. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 10 ml sau în flacoane.
Lichid brun-închis. Preparat aseptic.
Se prepară la nevoie.

Soluţie injectabilă de rezerpină

Injectabile reserpini

Rezerpină	0,25 g
Acid citric	0,28 g
Alcool benzilic	2,3 ml
Propilenglicol	40 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă rezerpina în amestecul de alcool benzilic şi propilenglicol, se diluează soluţia cu apă pînă la 100 ml, se adaugă acidul citric, se filtrează şi se repartizează în fiole de 1 ml.
Lichid limpede sau transparent, galben-verzui, fluorescent. pH 3,0—4,0. Produs aseptic.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de roşu de Congo

Injectabile rubri Congoensis

Roşu de Congo	1 g
Manită	4,8 g
Fosfat de sodiu monobazic	0,019 g
Fosfat de sodiu bibazic	0,085 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă roşul de Congo în 40 g apă caldă, saturată cu azot. În alţi 50 ml apă se dizolvă manita şi ambii fosfaţi. Soluţiile se reunesc, se aduc la 100 ml, se filtrează sub azot şi se repartizează în fiole de 5—10 ml. Soluţia se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Lichid perfect limpede, roşu. pH 7,0—8,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţiile care nu sînt perfect limpezi nici după încălzire la 37° nu se vor utiliza.

F. Hung. prevede soluţia de roşu de Congo 1%, dar nu dă formula şi nici modul de preparare.

Soluţie injectabilă de roşu de fenol (U.S.P. XV)

Injectabile phenolsulphonphthaleini

Fenolsulfonftaleină	0,6	g
Clorură de sodiu	0,9	g
Bicarbonat de sodiu	0,14	g
Apă la	100	ml

Se agită într-un pahar de 50 ml roşu de fenol cu 10 ml apă şi bicarbonatul de sodiu adăugat în mici porţiuni. Se adaugă clorura de sodiu şi se menţine la fierbere uşoară pînă ce soluţia scade la 7 ml. Se filtrează prin vată sterilă, se spală filtrul cu apă şi se aduce la 95 ml cu apă.

Se efectuează testul de sensibilitate şi în conformitate cu rezultatul se adaugă o cantitate suficientă de soluţie de hidroxid de sodiu 0,1 *N* şi se aduce la 100 ml. Soluţia se repartizează în fiole şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Testul de sensibilitate se efectuează astfel: se diluează soluţia la 1 mg roşu de fenol/ml; 0,2 ml din această soluţie se tratează cu 50 ml apă fiartă proaspătă şi răcită şi 0,2 ml soluţie de hidroxid de sodiu 0,02 *N*. Trebuie să se obţină o culoare roşie-violetă-intensă, care la adăugare de 2 ml soluţie de acid sulfuric 0,02 *N* virează la galben-pal.

Lichid limpede. pH 8,1.

O altă formulă propusă de H. Hazard este următoarea:

Roşu de fenol	0,6	g
Manită	3,45	g
Soluţie apoasă de carbonat de sodiu 8%	XXV	picături
Clorură de sodiu	0,22	g
Apă la	100	ml

Soluţie injectabilă de riboflavină

Injectabile riboflavini

Riboflavină	0,5	g
Acid salicilic	0,35	g
Fosfat monosodic (H_2O)	0,45	g
Salicilat de sodiu	7,60	g
Apă la	100	ml

Scanned with OKEN Scanner

Acidul salicilic, fosfatul de sodiu uscat şi salicilatul de sodiu se dizolvă în 80 ml apă, se adaugă riboflavina, se completează la volum, se filtrează în fiole sau flacoane, se sterilizează la 120°, timp de 15 minute.

pH 4,0—5,5.

Riboflavina este greu solubilă în apă. Pentru a-i mări solubilitatea în apă se adaugă fosfatul de sodiu care favorizează solubilizarea riboflavinei. Pentru a preveni descompunerea riboflavinei, se adaugă ca substanţe-tampon acidul salicilic şi salicilatul de sodiu, astfel încît pH-ul să fie de 4,0—5,5 cînd riboflavina este solubilă şi stabilă.

Pentru solubilizarea riboflavinei au mai fost propuse şi următoarele substanţe: ureea, alcoolul benzilic, acidul gentisic şi combinaţia lui cu etanolamida. De asemenea, în soluţii saturate de triptofan, riboflavina se dizolvă cam 0,4 g% cu pH 6,8. Adăugarea de nicotinamidă marchează o creştere a solubilităţii riboflavinei.

Se atrage atenţia ca la prepararea soluţiei să se controleze solubilizarea totală a riboflavinei, deoarece, orice cristal rămas nedizolvat, poate provoca cristalizarea întregii substanţe din soluţie la sterilizare.

Deoarece soluţia injectabilă de riboflavină este fotosensibilă, se recomandă conservarea în flacoane de culoare brună, ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de rutosid

Injectabile ruthosidi

Rutosid 4 g
Propilenglicol la 100 ml

Se dizolvă rutosidul în propilenglicol, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 2 ml, care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, galbenă. pH 4,5—6,0.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de salicilat de sodiu

Injectabile natrii salicylici

	I	II	III
Salicilat de sodiu	10 g	20 g	40 g
Pirosulfit de sodiu	0,12 g	0,12 g	0,25 g
Edetat disodic monocalcic	0,012 g	0,012 g	0,012 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Se dizolvă componentele în 80 ml apă, soluţia se completează la 100 ml, se filtrează şi se repartizează în fiole de 10 ml, care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, incoloră sau slab gălbuie. pH 4,5—5,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de salicilat de sodiu şi iodură de sodiu (N.F.)

Injectabile natrii salicylici et natrii iodati

Salicilat de sodiu	5	g
Iodură de sodiu	5	g
Metabisulfit de sodiu	0,3	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă componentele în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 10 ml sau în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de scopolamină (F.R. VII)

Injectabile scopolamini

Bromhidrat de scopolamină	0,05	g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	2	ml

Se dizolvă bromhidratul de scopolamină în apă, se adaugă soluţia de acid clorhidric 0,1 *N* şi se filtrează.

Soluţia se repartizează în fiole de 1 ml, care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 3,0—5,0.

Se păstrează ferit de lumină.

F. Sov. prevede aceeaşi formulă.

Gstirner prevede o soluţie izotonică de 0,03 g bromhidrat de scopolamină, fără adaos de acid clorhidric:

Bromhidrat de scopolamină	0,03	g
Clorură de sodiu	0,9	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă bromhidratul de scopolamină şi clorura de sodiu în apă, soluţia se filtrează, se saturează cu bioxid de carbon şi se repartizează în fiole care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

pH 4,6—6,4.

Soluţie injectabilă de sparteină

Injectabile sparteini

	I	II	III	IV
Sulfat de sparteină	1 g	2 g	5 g	10 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă sparteina în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de G-strofantină

Injectabile G-Strophantosidi

G-strofantină	0,025	g
Clorură de sodiu	0,9	g
Manită	10	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă strofantina, clorura de sodiu şi manita în apă şi se filtrează. Soluţia se saturează cu bioxid de carbon, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de K-strofantină

Injectabile K-Strophantosidi

K-strofantină	0,02	g
Clorură de sodiu	0,40	g
Soluţie fosfat disodic 0,2 M	2,91	ml
Soluţie de acid citric 0,1 M	1,09	ml
Apă la	100	ml

Se amestecă soluţiile-tampon cu 80 ml apă, se dizolvă k-strofantina şi clorura de sodiu, se aduce cu apă la volum, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole şi se sterilizează la 116°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 5,0—7,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de sulfadiazină (Ph. Helv. Supl. III)

Injectabile sulfadiazini

Sulfadiazină	20	g
Hidroxid de sodiu	3,3	g
Apă la	100	ml

Sulfadiazina se dizolvă, prin încălzire pe baia de apă, în soluţia de hidroxid de sodiu în 80 ml apă. Se lasă să se răcească, se aduce cu apă la 100 ml şi se filtrează. Se repartizează în fiole sau flacoane, în

Scanned with OKEN Scanner

atmosferă de azot şi se sterilizează la 110—120°, timp de 15—20 de minute.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de sulfamerazină (Ph. Helv. Supl. III)

Injectabile sulfamerazini

Sulfamerazină	20 g
Hidroxid de sodiu	3 g
Apă la	100 ml

Sulfamerazina se dizolvă prin încălzire pe baia de apă în soluţia de hidroxid de sodiu în 80 ml apă. Se lasă să se răcească, se aduce cu apă la 100 ml şi se filtrează. Se repartizează în fiole sau flacoane în atmosferă de azot şi se sterilizează la 110—120°, timp de 15—20 de minute.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de sulfat de chinidină

Injectabile chinidini sulfurici

	I	II
Sulfat de chinidină	1,00 g	2,00 g
Sulfat de sodiu	3,00 g	2,70 g
Acid sulfuric 10%	V picături	X picături
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă sulfatul de chinidină în apă sterilizată, la care s-a adăugat acidul sulfuric, se filtrează prin filtru steril în flacoane sterile. Soluţia se menţine la 100°, timp de 30 de minute. Aceste soluţii sînt izotonice şi au pH 5,0—5,4.

Soluţie injectabilă de sulfat de cupru

Injectabile cupri sulfurici

Sulfat de cupru	0,30 g
Clorură de sodiu	0,75 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă sulfatul de cupru şi clorura de sodiu în apă, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 5 ml care se sterilizează la 112°, timp de 15 minute.

Lichid limpede albăstrui.
Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de sulfat de magneziu

Injectabile magnesii sulfurici

Sulfat de magneziu 20 g
Apă la 100 ml

Sulfatul de magneziu se dizolvă în 60 ml apă, se completează la volum şi se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute (303, 428).

Soluţie injectabilă de sulfat de sodiu

Injectabile natrii sulfurici

Sulfat de sodiu 20 g
Apă la 100 ml

Se dizolvă sulfatul de sodiu în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează.

Se dizolvă sulfatul de cupru cu clorura de sodiu în apă, soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 5 ml care se sterilizează la 112°, timp de 15 minute.

Lichid limpede, albăstrui.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de sulfat de magneziu

Injectabile magnesii sulfurici

Sulfat de magneziu 20 g
Apă la 100 ml

Sulfatul de magneziu se dizolvă în 60 ml apă, se completează la volum şi se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute.

Soluţie injectabilă de sulfat de sodiu

Injectabile natrii sulfurici

Sulfat de sodiu 20 g
Apă la 100 ml

Se dizolvă sulfatul de sodiu în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.
Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluție injectabilă de sulfisoxazol

Injectabile sulfisoxazoli

Sulfisoxazol	40	g
Dietanolamină	16,7	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă sulfisoxazolul în amestecul de dietanolamină și apă, soluția se încălzește ușor pentru desăvîrșirea solubilizării, se filtrează și se repartizează în fiole de 5 ml, care se sterilizează.

Lichid limpede, galben deschis. pH 7,8—8,8.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de tartrat de antimonil și potasiu

Injectabile antimonii et potasii tartras (*B.P.*)

Tartrat de stibil și potasiu	3	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă emeticul în apă, soluția se filtrează și se repartizează în fiole, care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Uneori se prescrie următoarea soluție de tartrat de antimonil și potasiu izotonică :

Tartrat de stibil și potasiu	1	g
Clorură de sodiu	0,75	g
Apă la	100	ml

pH 4,0—6,0.

Soluție injectabilă de tartrat de antimonil și sodiu (B.P.)

Injectabile antimonii et natrii tartras

Tartrat de stibil și sodiu	6	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă tartratul de stibil și sodiu în apă, soluția se filtrează și se repartizează în fiole care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de testosteron

Injectabile testosteroni

	I	II
Propionat de testosteron	1 g	2,5 g

Scanned with OKEN Scanner

Alcool benzilic	10 g	20 g
Ulei de floarea soarelui neutralizat la	100 ml	100 ml

Se dizolvă propionatul de testosteron în alcoolul benzilic, soluţia se diluează la 100 ml cu ulei de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat. Soluţia se filtrează la cald, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează la 120°, timp de 60 de minute.

Soluţie limpede, gălbuie.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de tetracaină (Ph. Nord.)

Injectabile amethocaini
Solutio tetracaini

Clorhidrat de ametocaină (tetracaină)	2	g
Clorhidrat de metiltionină	0,003	g
Clorură de sodiu	0,55	g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă clorhidratul de tetracaină, albastrul de metilen şi clorura de sodiu în apă, se adaugă soluţia de acid clorhidric 0,1 *N*, se filtrează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute. Se admite introducerea de conservanţi (0,1% g/v Nipagin).

Lichid limpede, albastru, cu reacţie slab acidă.

Se păstrează în flacoane de sticlă colorată, bine închise.

Soluţie injectabilă de tetracaină şi adrenalină (Ph. Nord.)

Injectabile amethocaini et adrenalini

Clorhidrat de ametocaină (tetracaină)	2 g
Soluţie injectabilă de adrenalină 1‰	2 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă aseptic clorhidratul de ametocaină în apă, soluţia se filtrează, se adaugă soluţia injectabilă de adrenalină şi se repartizează aseptic în fiole sau în flacoane sterile.

Lichid limpede, incolor. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de tetraciclină

Injectabile tetracyclini

Clorhidrat de tetraciclină	5 g
Propilenglicol la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă aseptic clorhidratul de tetraciclină în propilenglicol, soluţia se înfiolează sau se repartizează în flacoane brune.

Lichid limpede, galben-deschis. Preparat aseptic.

Această soluţie este destinată administrării intramusculare. În practică pentru administrare intravenoasă se utilizează următoarea soluţie :

Clorhidrat de tetraciclină	0,10 g
Acid ascorbic	0,10 g
Bicarbonat de sodiu	0,07 g
Glucoză	5,00 g
Alcool	2,00 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă glucoza în amestecul de apă şi alcool, soluţia se filtrează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

În soluţia răcită se aduce aseptic restul componentelor şi se repartizează în flacoane sterile.

Preparat aseptic.

Soluţie injectabilă de tiamină

Injectabile thiamini

	I	II	III
Clorhidrat de tiamină	1 g	2,5 g	5 g
Clorhidrat de L cisteină	0,10 g	0,15 g	0,15 g
Bicarbonat de sodiu	0,35 g	0,35 g	0,35 g
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml

Clorhidratul de tiamină, clorhidratul de L cisteină şi bicarbonatul de sodiu se dizolvă în 80 ml apă, se completează la volum sau la 2 ml (soluţiile II şi III), se repartizează în fiole de 1 ml soluţia I şi se sterilizează la 100°, timp de 60 de minute.

Stabilitatea soluţiilor de tiamină depinde de concentraţia ionilor de hidrogen, mediul acid (pH 3—4) fiind favorabil conservării (139, 140, 141, 142, 125).

La pH peste 4,5, în soluţiile mai concentrate, apare în timp un precipitat gălbui, de aceea la prepararea soluţiei se va controla pH-ul şi dacă este necesar se aduce la pH 3—4, cu acid clorhidric *N* (143, 137).

Soluţie injectabilă de timol în soluţie uleioasă

Injectabile thimoli oleosa

Timol	2 g
Ulei pentru injecţii la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Timolul se dizolvă la cald, în ulei vegetal steril, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Se păstrează ferit de lumină.

Se poate folosi şi ulei de parafină.

Soluţie injectabilă de tiosulfat de sodiu

Injectabile natrii thiosulfurici

Tiosulfat de sodiu	15 g	20 g
Apă la	100 ml	100 ml

Tiosulfatul de sodiu se dizolvă în 80 ml apă distilată, se completează la volum şi se sterilizează la 100°, timp de 60 de minute.

Tiosulfatul de sodiu este uşor solubil în apă, dînd o soluţie slab alcalină la turnesol.

Prin sterilizare suferă o uşoară descompunere, cu formare de hidrogen sulfurat, sulfiţi, politionaţi şi chiar sulf. După un timp de conservare se observă o opalescenţă, care se intensifică şi apoi depune un precipitat fin. Se recomandă scoaterea din uz a soluţiilor care prezintă precipitate.

Soluţiile de tiosulfat de sodiu sînt termostabile cînd pH-ul este peste 8. De aceea pentru soluţiile cu o concentraţie de 10—20% se propune adăugarea de bicarbonat de sodiu, carbonat de sodiu, fosfat de sodiu sau urotropină 1%, cînd se obţine un pH satisfăcător pentru stabilitate, cum sînt formulele de mai jos:

Tiosulfat de sodiu	20 g
Urotropină	1 g
Apă la	100 ml

Soluţia se sterilizează la 116°, timp de 30 de minute. pH 7,5—7,8.

Pentru a-i prelungi stabilitatea se măreşte pH-ul la 8,5—9,0 cu soluţie de hidroxid de sodiu *N*.

Tiosulfat de sodiu	15 g
Fosfat de sodiu	0,6 g
Apă la	100 ml

Soluţia se sterilizează la 100°, timp de 60 de minute. pH 8,2—8,8.

Soluţie injectabilă de uretan

Injectabile urethani

Uretan	10 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă uretanul în apă, soluția se filtrează și se repartizează în flacoane care se sterilizează la 115°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de urotropină (metenamină)

Injectabile methenamini

	I	II
Metenamină	25 g	40 g
Apă la	100 ml	100 ml

Metenamina se dizolvă în 80 ml apă, se completează la volum și se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute (sau la 120°, timp de 20 de minute).

Soluțiile de metenamină se descompun parțial în timp, punînd în libertate mici cantități de formaldehidă și amoniac. Descompunerea este accentuată la cald și în soluții diluate.

Formaldehida pusă în libertate asigură sterilitatea soluției în 24—48 de ore, de aceea se recomandă utilizarea acestora după 48 de ore de la preparare.

Alți autori arată că soluțiile de urotropină se pot steriliza la 100°, timp de 30 de minute, fără descompunere, dacă sînt protejate cu ajutorul unui coloid. Se recomandă în acest caz un adaos de 2% gelatină hidrolizată.

Cazzani propune ca vehicul pentru prepararea soluțiilor injectabile de metenamină, apă zaharată, aceste soluții fiind mai bine tolerate decît cele apoase și neproducînd nici o alterare a peretelui venos, chiar cînd injectarea este repetată în serie.

Soluție injectabilă de urotropină și salicilat de sodiu

Injectabile methenamini et natrii salicylici

Urotropină	40 g
Salicilat de sodiu	16 g
Soluție conservantă la	100 ml

Se dizolvă componentele în soluția conservantă, se filtrează, se repartizează în fiole brune sau flacoane, care se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Lichid limpede, slab gălbui. pH 8,0.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de vitamina A

Injectabile axerophtoli

Acetat de vitamină A 1 000 000 u./g	30 g
Fenol	0,5 g
Ulei de floarea soarelui neutralizat la	100 ml

Se dizolvă la uşoară încălzire acetatul de vitamină A şi fenolul în uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat. Soluţia se repartizează în fiole sterile de 1 ml.

Soluţie limpede, gălbuie. Preparat aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de vitamină A apoasă

Injectabile axerophtoli aquosa

Palmitat de vitamină A	2,2 g
Polisorbat 80	20 g
Acid ascorbic	0,40 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă palmitatul de vitamină A în polisorbatul 80, soluţia se diluează cu 70 ml apă încălzită la 50—60°, se adaugă acidul ascorbic şi restul de apă. Soluţia se filtrează şi se repartizează în fiole de 2 ml, care se închid sub azot.

Soluţie limpede sau transparentă, galbenă. pH 3,0—4,0. Produs aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de vitamină B_{12}

Injectabile cyancobalamini

	I	II
Vitamina B_{12}	0,005 g	0,10 g
Clorură de sodiu	0,9 g	0,9 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă clorura de sodiu şi vitamina B_{12} în 80 ml apă, se completează cu apă la 100 ml. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole de 1 ml şi se sterilizează la 115°, timp de 30 de minute.

Soluţie limpede, slab roz (soluţia I) sau roşie-vişinie (soluţia II). pH 3,5—5,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluție injectabilă de vitamine din complexul B

Vitamină B_1	0,5 g
Vitamină B_2	0,1 g
Vitamină B_6	0,3 g
Vitamină PP	2,5 g
Antipirină	6,0 g
Uretan	1,0 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă antipirina și uretanul în 50 ml apă, se adaugă apoi pe rînd vitaminele B_1, B_2, B_6 și nicotinamida. Soluția este completată cu apă la 100 ml, este filtrată, repartizată în fiole de 2 ml și tindalizată la 60°, timp de 30 de minute, de 3 ori la interval de 24 ore.

Soluție limpede, galbenă-portocalie. pH 3,5—4,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de vitamina D_3 apoasă

Injectabile vitamini D_3 aquosa

Vitamină D_3 40 000 000 u./g	0,75 g
Alcool izoamilic	2,25 g
Polisorbat 80	15 g
Acid ascorbic	0,40 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă vitamina D_3 în alcoolul izoamilic și se amestecă cu polisorbatul 80. Separat se dizolvă acidul ascorbic în 80 ml apă. Se amestecă ambele soluții, se completează la 100 ml cu apă, soluția se filtrează, se repartizează în fiole de 2 ml, care se închid sub azot.

Soluție limpede, slab gălbuie. pH 3,0—4,0.

Produs aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluție injectabilă de vitamina E

Injectabile α-tocopheroli

	I	II	III
Acetat de α-tocoferol	1 g	3 g	30 g
Nipagin	0,15 g	0,15 g	0,15 g
Nipasol	0,15 g	0,15 g	0,15 g
Hidrochinonă	0,03 g	0,03 g	0,03 g
Ulei de floarea soarelui la	100 ml	100 ml	100 ml

Se dizolvă componentele în ulei de floarea soarelui neutralizat și sterilizat, soluția se repartizează în fiole de 1 ml.

Lichid limpede, gălbui. Produs aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de vitamina K

Injectabile phytomenadioni aquosa

Fitomenadion	1 g
Polisorbat 80	7 g
Propilenglicol	2 ml
Soluţie-tampon acetat pH = 6	10 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă fitomenadionul în amestecul de polisorbat 80 şi propilenglicol. Soluţia se diluează cu amestecul de soluţie-tampon şi apă încălzit la 50—60°, se filtrează şi se repartizează în fiole de 1 ml, care se sterilizează.

Soluţie limpede sau transparentă, galbenă. pH 5,5—6,5.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de xilină (Ph. Nord.)

Injectabile lidocaini

Clorhidrat de lidocaină	2 g
Clorură de sodiu	0,45 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clohidratul de lidocaină şi clorura de sodiu în 80 ml apă şi se completează cu apă la 100 ml. Soluţia se filtrează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

B. P. prevede aceeaşi formulă.

Se poate prepara această soluţie şi cu lidocaină-bază, după formula:

	1%	2%
Xilină-bază	8,6 g	12,24 g
Acid clorhidric D 1,19	3,6 g	7,2 g
Clorură de sodiu	6,0 g	6,0 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml

Se dizolvă xilina-bază în soluţia de acid clorhidric, în 10 ml apă, se adaugă clorura de sodiu şi se completează la 1 000 ml apă. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

pH 5,5—6,5.

Cînd se prescrie soluţia de lidocaină 5% se poate folosi următoarea formulă:

Xilină-bază	4,31 g
Soluţie de acid clorhidric *N*	18,38 g
Glucoză	8,25 g
Apă la	100 ml

Modul de preparare este identic ca la formula de mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie injectabilă de xilină şi adrenalină (Ph. Nord.)

Injectabile lidocaini et adrenalini

Clorhidrat de lidocaină	2 g
Soluţie injectabilă de adrenalină 1‰	2 g
Metabisulfit de sodiu	0,05 g
Clorură de sodiu	0,6 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă metasulfitul de sodiu şi clorura de sodiu în apă, se adaugă clorhidratul de lidocaină şi soluţia injectabilă de adrenalină, se filtrează, se introduce în fiole sau flacoane, sub azot, şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute. Se admite introducerea de conservant (0,1% g/v nipagin).

Lichid limpede, incolor, sau aproape incolor.

Se păstrează ferit de lumină.

B. P. prevede o formulă asemănătoare :

Clorhidrat de lidocaină	2 g
Clorură de sodiu	0,45 g
Soluţie injectabilă de adrenalină 1‰	1 ml
Metabisulfit de sodiu	0,1 g
Apă la	100 ml

Soluţie injectabilă de yohimbină

Injectabile yohimbini

Clorhidrat de yohimbină	1 g
Clorură de sodiu	0,8 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	1 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă componentele în apă acidulată şi saturată cu bioxid de carbon. Soluţia se filtrează, se repartizează în fiole şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor. pH 3—4.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de zahăr

Injectabile sacchari

Zahăr	50 g
Acid citric	0,01 g
Fosfat de sodiu	0,37 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă componentele în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole sau flacoane şi se sterilizează în vapori fluenţi timp de 60 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Lichid limpede, gălbui (145). pH 7,4.
Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de zaharat de fier

Injectabile ferri-sacharati

Soluţie de clorură ferică	20 g
Carbonat de sodiu cristalizat	18 g
Hidroxid de sodiu	0,85 g
Zahăr	14,5 g
Glucoză	0,5 g
Apă	q.s.

Se diluează 20 g soluţie de clorură ferică într-un pahar de 1 l cu 100 ml apă rece şi se adaugă în mici porţiuni sub agitare soluţia preparată la rece din carbonatul de sodiu şi 250 ml apă rece. Către sfîrşitul precipitării se aşteaptă la fiecare adăugare pînă ce precipitatul iniţial format se dizolvă şi degajarea de bioxid de carbon a încetat. Temperatura amestecului nu trebuie să depăşească 15°. După terminarea precipitării se umple paharul cu apă, se agită puternic precipitatul şi se lasă în repaus; soluţia se decantează şi operaţia se repetă pînă ce în apa de spălare nu mai trec ioni de clor. Se prinde precipitatul pe nuce filtrantă, se amestecă apoi imediat (încă umed) cu zahăr şi glucoză într-o capsulă, se adaugă hidroxidul de sodiu dizolvat în 10 ml apă şi se încălzeşte amestecul pe baie pînă la peptizarea completă, pînă ce o probă la amestecare cu apă (1 : 10) dă o soluţie limpede transparentă. Apoi se evaporă soluţia pe baia de apă şi se usucă 12 ore la 105° în etuvă. Reziduul se dizolvă în 100 ml apă, soluţia se filtrează şi dacă este necesar se mai diluează sau concentrează pînă ce ajunge la un conţinut de 1,9—2,05 g Fe%. După aceea, soluţia se repartizează în fiole de 5 ml.

Lichid limpede, galben brun deschis.

Se păstrează ferit de lumină.

Termen de utilizare : 2 ani.

Suspensie injectabilă de acetat de cortizon

Injectabile cortizoni acetati

Acetat de cortizon	2,5 g
Polivinilpirolidonă	1,0 g
Carboximetilceluloză sodică 450 cP	0,5 g
Alcool 95°	0,5 g
Nipagin M	0,1 g
Citrat trisodic	0,1 g
Apă la	100 ml

Acetatul de cortizon micronizat se suspendă în soluţia apoasă de polivinilpirolidonă, carboximetilceluloză sodică şi citrat trisodic, se adaugă

Scanned with OKEN Scanner

Nipaginul solubilizat în alcool, se completează la 100 ml cu apă şi se repartizează în fiole de 1 ml.

Suspensie albă, omogenă după agitare. pH 6,0—7,5. Produs aseptic.

Suspensie injectabilă de hidrocortizon

Injectabile hydrocortisoni

Acetat de hidrocortizon	2,5 g
Carboximetilceluloză sodică	0,5 g
Nipagin M	0,1 g
Alcool	0,5 g
Polivinilpirolidonă	1,0 g
Citrat trisodic	0,1 g
Apă la	100 ml

Acetatul de hidrocortizon micronizat se suspendă în soluţia apoasă de polivinilpirolidonă, carboximetilceluloză sodică şi citrat trisodic, se adaugă Nipaginul solubilizat în alcool, se completează la 100 ml cu apă şi se repartizează în fiole de 1 ml.

Suspensie albă, omogenă după agitare. pH 6,0—7,5. Produs aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Suspensie injectabilă de metilandrostendiol

Injectabile methylandrostendioli

Metilandrostendiol	2,5 g
Carboximetilceluloză sodică	0,5 g
Polivinilpirolidonă	1,0 g
Citrat trisodic	0,1 g
Alcool	0,5 g
Nipagin M	0,1 g
Apă la	100 ml

Metilandrostendiolul micronizat se suspendă în soluţia apoasă de polivinilpirolidonă, carboximetilceluloză sodică şi citrat trisodic, se adaugă nipaginul solubilizat în alcool, soluţia se completează la 100 ml şi se repartizează în fiole de 1 ml.

Suspensie albă omogenă după agitare. pH 6,0—7,5. Produs aseptic.

Se păstrează ferit de lumină.

Soluţie injectabilă de prednisolon

Injectabile prednisoloni

Acetat de Δ-hidrocortizon	2,5 g
Carboximetilceluloză sodică	0,5 g
Nipagin M	0,1 g

Scanned with OKEN Scanner

Alcool	0,5 g
Polivinilpirolidonă	1,0 g
Citrat trisodic	0,1 g
Apă la	100 ml

Acetatul de Δ-hidrocortizon micronizat se suspendă în soluţia apoasă de polivinilpirolidonă, carboximetilceluloză sodică şi citrat trisodic, se adaugă Nipaginul solubilizat în alcool, se completează la 100 ml cu apă, se repartizează în fiole de 1 ml sau flacoane de 5 ml.

Suspensie albă, omogenă după agitare. pH 6,0—7,5. Produs aseptic. Se păstrează ferit de lumină.

Scanned with OKEN Scanner

Perfuzii

Perfuziile sînt preparate medicamentoase lichide, care conţin electroliţi, substanţe energetice, substanţe reconstituante, substanţe medicamentoase şi care se administrează intravenos în cantităţi mari, picătură cu picătură, în scopul completării lichidelor pierdute de organism, a alimentaţiei parenterale sau ca tratament medicamentos.

Tot în acest capitol se tratează şi lichidele pentru dializă peritoneală, precum şi soluţiile pentru hemodializă, deşi acestea au un mod deosebit de administrare.

La prepararea perfuziilor se foloseşte ca vehicul numai apa.

După scopul terapeutic, aceste preparate se împart în :

— perfuzii cu electroliţi ;
— perfuzii pentru restabilirea echilibrului acidobazic ;
— perfuzii cu substanţe energetice ;
— perfuzii folosite în metabolismul reconstituant ;
— perfuzii de soluţii coloidale înlocuitoare de plasmă ;
— perfuzii medicamentoase.

Această enumerare arată că perfuziile constituie o formă medicamentoasă deosebită de medicamentele injectabile, acestea din urmă fiind folosite numai în scop terapeutic sau de diagnostic (146).

Perfuziile se administrează numai pe cale intravenoasă, cu unele excepţii (administrare intraarterială, peritoneală).

Între preparatele injectabile şi cele perfuzabile există o serie de diferenţe.

În primul rînd, medicamentele injectabile conţin în majoritatea cazurilor medicamente active, cu acţiune net farmacodinamică, în majoritatea lor deci fiind medicamente administrate pe cale parenterală. Perfuziile servesc mai rar ca mod de administrare a unui medicament.

În al doilea rînd, perfuziile se diferenţiază şi prin faptul că :

— se prepară numai cu apă ca dizolvant, iar substanţele sînt dispersate molecular, coloidal şi mai rar sub formă de emulsie, în timp ce medi-

Scanned with OKEN Scanner

camentele injectabile pot avea ca vehicul, în afară de apă, uleiul de floarea soarelui, diverşi dizolvanţi organici, iar substanţele pot fi dispersate şi sub formă de suspensii;

— se prepară şi se administrează în cantităţi mari, pînă la cîţiva litri, în timp ce medicamentele injectabile se administrează în cantităţi de 1—20 ml;

— se administrează numai intravenos, în timp ce medicamentele injectabile se administrează intravenos, intramuscular, intradermic, intrarahidian;

— durata de administrare a perfuziilor este de 30 de minute pînă la cîteva ore, în funcţie de cantitate, în timp ce medicamentele injectabile se administrează timp de cîteva secunde sau minute;

— trebuie să fie izotonice, să aibă un pH 7,4 şi o compoziţie ionică cît mai apropiată de lichidele organismului; la medicamentele injectabile, izotonia şi izohidria nu sînt totdeauna obligatorii;

— trebuie preparate astfel încît să nu conţină substanţe pirogene, condiţie care teoretic este respectată şi la medicamentele injectabile, dar care este mai puţin importantă dacă se ţine seama de cantităţile mici care se administrează;

— se prepară în flacoane de 250—500 ml, în timp ce medicamentele injectabile se prepară în fiole şi mai rar în flacoane;

— la prepararea perfuziilor nu se folosesc conservanţi.

Această enumerare a deosebirilor dintre perfuzii şi preparatele injectabile justifică separarea lor în două forme farmaceutice: astfel, unele farmacopei prevăd monografii separate pentru perfuzii (*Ph. Dan.*: *Infundibilia*, iar *DAB VII*: *Infusiones*).

Din punct de vedere farmaceutic, ele nu diferă mult, modul de preparare şi sterilizare fiind în general acelaşi (147).

Perfuziile se condiţionează în flacoane cu o capacitate de 250—500 ml sau în cazuri mai rare (soluţii pentru dializă peritoneală), în bidoane de 10—20 litri.

Flacoanele pot fi de sticlă sau material plastic (148, 149, 22), şi sînt prevăzute cu un dispozitiv de administrare (fig. 25).

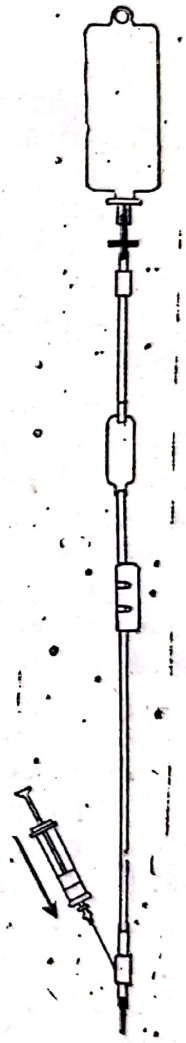

Fig. 25. — Dispozitiv de perfuzare

Un astfel de dispozitiv de perfuzare este constituit dintr-un flacon rezervor care se suspendă astfel încît să permită scurgerea lichidului prin tubul de perfuzie. Acesta este pus în legătură cu flaconul printr-un trocar cu care se perforează dopul flaconului. Tubul de perfuzie este prevăzut cu o clemă de reglare a vitezei de picurare, care poate fi urmărită în dispozitivul de picurare. La partea inferioară, tubul este prevăzut cu un ac

care se introduce în venă. Pentru introducerea altor soluţii, unele tuburi de perfuzare sînt prevăzute cu un racord de cauciuc în care se poate introduce acul unei seringi.

1. Perfuzii cu electroliţi

Aceste perfuzii sînt folosite pentru menţinerea echilibrului hidroelectrolitic al organismului la bolnavii operaţi, pentru înlocuirea pierderilor apei şi electroliţilor la unii bolnavi, pentru compensarea unui dezechilibru acidobazic, a carenţelor în potasiu şi pentru tratamentul şocului cauzat de perturbări hemodinamice (150, 151, 152, 20).

Ori de cîte ori au loc pierderi mari de apă sau electroliţi sau aportul acestor elemente este nesatisfăcător, au loc şi dereglări în balanţa hidroelectrolitică. Asemenea dereglări se produc în stări patologice, însoţite de febră şi transpiraţie, vomismente, diaree, pierdere de sînge, arsuri. Ca urmare a acestor stări patologice şi în urma tratamentelor cu perfuzii intervin modificări în echilibrul hidroelectrolitic al organismului, îmbrăcînd forme complexe ca :

— deshidratarea hipertonică — pierderea numai a apei, cu retenţia sărurilor ;

— hiperhidratarea hipotonică — aport mare de apă lipsită de electroliţi sau aport de lichide zaharate ;

— hiperhidratarea izotonică, datorită aportului de soluţii saline izotonice, ceea ce are ca urmare mărirea spaţiilor intracelulare şi formarea de edeme.

Desigur, deshidratări sau hidratări ale organismului pot avea loc în cazul pierderii sau aportului de sodiu, în disfuncţiile unor glande sau în alterările renale. Deshidratările însoţite de pierderi de electroliţi produc dereglări şi în echilibrul acidobazic, în care scop se asociază la perfuziile cu soluţii saline, lactat sau bicarbonat de sodiu, atît spre a compensa pierderea de apă şi electroliţi, cît şi pentru a corecta o acidoză.

Prin urmare, perfuziile cu soluţii de electroliţi cît şi cele cu electroliţi şi coloizi urmăresc fie compensarea pierderilor unor elemente în stări patologice, fie un tratament corectiv cu scopul de a furniza organismului numai anumite elemente a căror lipsă aduce perturbaţii în echilibrul izoioniei, izotoniei sau izohidriei (153, 154, 155, 156, 157).

Pentru o mai bună înţelegere a rolului acestor perfuzii, este necesar să reamintim unele noţiuni privitoare la *metabolismul apei şi al electroliţilor în organism.*

Apa din organism este repartizată în două mari compartimente : în celule (apă celulară) şi în afara celulelor (apa extracelulară).

Apa extracelulară, la rîndul ei, este repartizată în vase (*apa vasculară*) şi în spaţiul dintre peretele vascular şi membrana celulară (*apa interstiţială*).

Scanned with OKEN Scanner

Din greutatea totală a organismului, apa este astfel repartizată:

	bărbaţi	femei
Apa intracelulară	40%	30%
Apa extracelulară		
a) interstiţii	15%	15%
b) în vase	5%	5%
	60%	50%

Necesarul de apă este asigurat pe calea alimentaţiei (din alimente şi apa consumată) şi din oxidări (ca rezultat al catabolismului tisular).

Aportul hidric pentru un adult de 70 kg, pe o durată de 24 de ore, este socotit la:

— 1 200 ml (din alimente lichide: supe, băuturi);
— 1 000 ml (din alimente solide şi semisolide);
— 200 ml (din metabolism, prin oxidări ale substanţelor energetice).

Pierderile de apă pe o durată de 24 de ore sînt socotite la:

— 1 200 ml (prin diureză);
— 1 000 ml (prin pierderi cutanate şi pulmonare);
— 200 ml (prin fecale).

Prin prezentarea acestui bilanţ rezultă că ori de cîte ori au loc pierderi zilnice care depăşesc valorile arătate, ele trebuie corectate pe calea alimentaţiei cînd este posibil, iar în stări patologice de cele mai multe ori pe cale parenterală.

În stări febrile, bolnavii au nevoie de un plus de apă. Prin creşterea temperaturii cu 1°, bolnavii necesită un plus de 300 ml lichid/m² suprafaţă corporală (un adult de 1,70 m înălţime şi 70 kg are suprafaţă corporală de 1,80 m²). Aportul de apă trebuie individualizat conform necesităţilor fiecărui bolnav.

La copii şi în special la sugari trebuie să se ţină seama de suprafaţa corporală în raport cu greutatea, care este de 2—3 ori mai mare şi de aceea pierderea de apă extrarenală este mai mare ca la adulţi. De asemenea, compoziţia lichidelor corporale este mai bogată în sodiu şi mai săracă în potasiu. Din aceste motive se consideră că lichidele saline pentru sugari trebuie să aibă un conţinut în electroliţi de cel mult 45 mEq/1.

Lichidele din cele două compartimente (extra- şi intracelular) sînt separate prin peretele celular şi cel vascular, care acţionează ca membrane semipermeabile. În consecinţă, migrarea lichidelor dintr-un sistem în celălalt se face pe baza *legilor osmozei*.

Presiunea osmotică este direct proporţională cu numărul de molecule sau de ioni, care se găsesc în unitatea de volum a lichidului celular şi extracelular. Dacă într-unul din cele două compartimente, substanţele dizolvate sînt într-o cantitate mai mică, vom avea într-o parte o cantitate mai mare de ioni, iar în cealaltă parte o cantitate mai mare de apă; substanţele vor difuza din zonele de concentraţie mare spre zonele de concentraţie mică. Prin urmare, apa va difuza în compartimentul cu o concentraţie mai mare de substanţe, unde ea se găseşte într-o cantitate mai mică, iar substanţele

Scanned with OKEN Scanner

vor difuza din compartimentul în care se găsesc într-o concentraţie mai mare în celălalt compartiment cu concentraţie mai mică. Acest schimb are loc pînă ce se realizează un echilibru de concentraţie, iar presiunea osmotică devine egală în cele două compartimente.

Dacă într-unul din cele două compartimente există la un moment dat o concentraţie mai mare dintr-o substanţă care nu traversează membrana celulară, moleculele de apă din celălalt compartiment vor bombarda peretele celular şi vor traversa această membrană diluînd soluţia în scopul atingerii unui echilibru de concentraţie.

În raport cu concentraţia de substanţe, între lichidul celular şi cel extracelular au loc migrări continue de lichide iniţiate de obicei de modificările în compoziţia lichidului extracelular. Acest lichid extracelular constituie mediul protector pentru celule; el furnizează elementele necesare metabolismelor intracelulare şi poate suferi variaţii sub influenţa mediului extern al organismului. Dacă au loc pierderi mari de lichide extracelulare însoţite de pierderi de săruri şi mai ales de pierderi de ioni de sodiu sau dacă are loc un aport mai mare de ioni de sodiu, lichidul devine hipotonic sau hipertonic. Rezultatul acestei diferenţe de concentraţie între lichidul celular şi cel extracelular va fi un transfer de apă pentru a restabili echilibrul osmotic.

Prin urmare, o scădere în concentraţia sodiului extracelular va produce hidratarea celulară, iar o creştere a sodiului extracelular va determina deshidratarea celulelor.

În funcţie de apa conţinută în celule sau de apa extracelulară şi mai ales de cantitatea de săruri în aceste două sisteme, se creează diferenţa de presiune osmotică. Rezultatul acestei diferenţe este un schimb continuu de apă şi electroliţi între celule şi spaţiul lacunar. În general, migrările de lichide din organism sînt rezultatul unui schimb de electroliţi, aduşi pe calea alimentaţiei, ca şi pe cale injectabilă. De asemenea, un aport mare de apă produce migrări de electroliţi.

Distribuirea lichidelor în organism este o înlănţuire continuă de cîştig sau pierderi de apă şi electroliţi.

Astfel, lichidele intestinale traversează peretele intestinal, trec în spaţiul extracelular, apoi în celule.

Variaţiile de presiune osmotică, survenite pe această cale, determină un circuit continuu pe baza legilor osmozei, realizînd o repartiţie uniformă a apei în tot organismul.

O atenţie deosebită este acordată metabolismului potasiului. Pierderea de lichid însoţită de pierderi de potasiu poate duce la perturbări mai grave în organism decît pierderile de sodiu şi ele trebuie înlocuite. Ca urmare a pierderilor de lichide extracelulare, se poate modifica concentraţia pentru potasiu, acesta participînd la procesele de excitaţie a musculaturii inimii şi la procesele anabolizante ale acizilor aminaţi. Desigur, pierderile de electroliţi aduc perturbări şi în echilibrul acidobazic.

În stări normale, organismul, printr-un sistem complex de reglare, reţine elementele necesare şi elimină surplusul, mecanism cunoscut sub numele de *homeostazie*.

Scanned with OKEN Scanner

Homeostazia apei şi electroliţilor este reglată de unele glande, cum sînt hipofiza, suprarenala (cortex), paratiroida, şi de impulsurile nervoase care acţionează prin hipotalamus şi la alte niveluri ale sistemului nervos. Rolul cel mai important îl are rinichiul, participînd de asemenea plămînul, pielea etc.

Trebuie ţinut seama că independent de calea de administrare, soluţiile de electroliţi se repartizează în spaţiile extracelulare, iar soluţiile coloidale în spaţiul vascular.

Aportul mare de ioni de sodiu în spaţiul extracelular va determina o trecere a apei din celule în interstiţii şi va avea ca rezultat deshidratarea celulelor. Din contra, dacă administrăm o soluţie de clorură de sodiu izotonică, aceasta va părăsi compartimentul vascular, va mări lichidul interstiţial şi va produce edeme dacă funcţiile renale sînt deficitare.

Dacă se administrează intravenos o soluţie de glucoză vor avea loc următoarele fenomene : glucoza este oxidată sau transformată în glicogen, iar surplusul de apă din vase trece în spaţiul interstiţial.

Datorită faptului că apa se găseşte în cantitate mai mare în interstiţii ea migrează în spaţiul celular şi rezultatul va fi o hidratare a celulelor.

În tratamentul de întreţinere a organismului cu perfuzii de soluţii saline trebuie să se ţină seama de raportul în care se află anionii şi cationii din organism. În tratamentul de corecţie trebuie cunoscute elementele deficitare spre a se ţine seama la prepararea soluţiilor saline.

Concentraţia electroliţilor s-a exprimat multă vreme în grame sau miligrame, ceea ce nu este în concordanţă cu activitatea osmotică a acestor substanţe, deoarece osmoreglarea depinde de numărul de molecule sau ioni prezenţi în unitatea de volum, respectiv de cantitatea de echivalenţi sau miliechivalenţi.

În tulburările echilibrului acidobazic este necesar, pe baza rezultatelor analitice ale serului bolnavilor, să se prepare perfuzii care asigură un aport de electroliţi deficitari (158).

Cantităţile de electroliţi sînt exprimate în moli sau echivalenţi/litru (mEq/l) în loc de g sau mg/l, ceea ce uşurează stabilirea raportului între conţinutul în acizi şi baze.

Întrucît unele substanţe nu sînt disociate integral în organism şi se găsesc şi sub formă neionizantă (calciul combinat cu proteine), unele laboratoare dau formule în care exprimă ponderal cantitatea de substanţe în grame sau miligrame la suta de mililitri pentru calciu, magneziu, fosfor (fosfat), sulf (sulfat), ca şi pentru acizii organici.

1 mEq = numărul de miligrame corespunzător greutăţii moleculare sau ionice împărţit la valenţă.

Unii autori folosesc termenul milival (mval).

1 mEq = 1 mval.

Exemplu : un miliechivalent de sodiu este egal cu :

$$\frac{1 \text{ milimol}}{\text{valenţă}} = \frac{23 \text{ mg}}{1} = 23 \text{ mg } Na^{+}.$$

Un miliechivalent de calciu este egal cu :

$$\frac{1 \text{ milimol}}{\text{valență}} = \frac{40 \text{ mg}}{2} = 20 \text{ mg } Ca^{2+}.$$

Transformarea din mg în mEq și invers are loc după următoarea formulă :

$$\text{mg/l} = \text{mEq/l} \cdot \frac{\text{gr. mol}}{\text{v}}$$

$$\text{mEq/l} = \text{mg/l} \cdot \frac{\text{v}}{\text{gr. mol}}$$

$$\text{mg/100 ml} = \text{mEq/l} \frac{\text{gr. mol}}{10 \text{ v}}$$

$$\text{mEq/l} = \text{mg/100} \cdot \frac{10 \text{ v}}{\text{gr. mol}}$$

valorile pentru v, mEq și pentru factorii de transformare din mEq/l în mg/100 ml și respectiv din mg/100 ml în mEq/l a cîtorva ioni importanți din perfuzii sînt trecute în tabelul XII

Tabelul XII

Ionul	Valența	gr. mol,	mEq = $\frac{\text{gr.mol.}}{\text{v}}$	Factori de transformare	
				$\frac{\text{gr.mol.}}{10\text{ v}}$ pentru mEq/l (în mg/100ml)	$\frac{10\text{ v}}{\text{gr.mol.}}$ pentru mg/100 ml (în mEq/l)
Cationi					
Na^+	1	23	23	2,3	0,435
K^+	1	39,1	39,1	3,91	0,256
Ca^{2+}	2	40	20	2,0	0,500
Mg^{2+}	2	24,3	12,15	1,21	0,823
Anioni					
Cl^-	1	35,5	35,5	3,55	0,282
HCO_3^- (rezerva alcalină)	1	61,02	61,02	6,10	0,164
HPO_4^{2+}	2	96	48	4,8	0,208
SO_4^{2+} (rezerva alcalină)	2	96,08	48,04	4,8	0,208
ion lactat $C_3H_5O_3^-$	1	89	89	8,9	0,112

Valorile pentru raporturile $\frac{\text{gr. mol.}}{\text{v}}$ și respectiv $\frac{\text{gr. mol.}}{10}$ și reciprocele sînt constante pentru fiecare ion și moleculă și prezentate parțial în tabel.

Scanned with OKEN Scanner

Serul sanguin conţine în medie 302 mEq anioni şi cationi/l (vezi ionograma serului sanguin, fig. 26). Acest fapt cauzează o scădere a punctului de congelare Δt la $-0{,}56$ faţă de $\Delta t = 0$ la apă.

În consecinţă, serul conţine în medie 152 mEq cationi şi 152 mEq anioni/litru, ceea ce corespunde la 354 mg cationi şi 7 055 mg anioni/litru, după cum reiese din tabelul XIII.

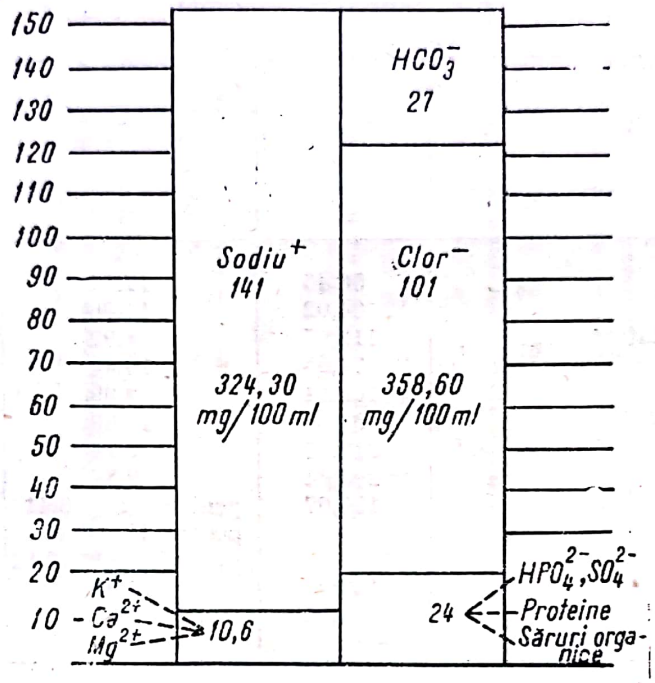

Fig. 26. — Ionograma serului sanguin.

Tabelul XIII

Concentraţia electroliţilor în sînge în mEq/l şi mg/100 ml

	mEq/l	mg/100 ml *
Cationi		
Na^+	141	324,3
K^+	4,4	17,2
Ca^{2+}	5	10
Mg^{2+}	1,6	1,94
	152	353,44
Anioni		
Cl^-	101	358,55
HCO_3^- respectiv rezerva alcalină	27	164,70
HPO_4^{2-}	2	9,60
SO_4^{2-}	1	4,80
Acizi organici	5	18,00
Proteine	16	6 500,00
	152	7 055,65

* Aceste valori se obţin multiplicînd mEq/l cu factorul din coloana 5 din tabelul anterior.

Scanned with OKEN Scanner

Raportul $\frac{1\,000 \text{ valența}}{\text{gr. mol.}}$ respectiv $\frac{\text{valența}}{\text{gr. mol.}}$ și reciprocele sînt constante și sînt prezentate parțial în tabelul XIV.

Pentru simplificarea calculelor de transformare a mEq în mg și invers se pot folosi factorii de transformare din tabelul XIV.

Tabelul XIV

Electrolit	gr. mol.	$\frac{1\,000 \text{ valența}}{\text{gr. mol.}}$ pentru g în mEq *	$\frac{\text{gr.mol.}}{1\,000 \text{ valența}}$ pentru mEq în g
1	2	3	4
NaCl	58,45	17,11	0,0584
$NaHCO_3$ **	84,02	11,90	0,084
Na ($C_3H_5O_3$) Na lactat **	112,07	8,92	0,112
KCl	74,55	13,42	0,0745
$KHCO_3$ **	100,11	9,99	0,100
NH_4Cl	53,5	18,69	0,0535
$CaCl_2 \cdot 6H_2O$	219,09	9,14	0,1095
$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	203,34	9,84	0,102
$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$	156,07	pentru Na^+ 6,41 pentru H^+ 6,41 pentru HPO_4^{2-} 12,82	0,156 0,156 0,078
Na_2HPO_4	142,03	14,08	0,071
$C_6H_{12}O_6$ Glucoză ***	180,16	5,55	0,180

* Cifrele din coloana 3 dau numărul de mEq a unui ion în grame de sare.

** mEq de ioni bicarbonat și lactat valorează ca rezervă alcalină. În locul lor poate fi legat de cation un exces de aciditate a sîngelui. Ionul bicarbonat trece în CO_2 și este eliminat prin respirație; ionul lactat este „ars" la CO_2 și H_2O.

*** Valența pentru glucoză este 1 și în loc de mEq este mai corect să se vorbească de milimoli.

Pentru simplificarea calculelor au fost propuse nomograme (fig. 27, fig. 28). Din calcule reiese că soluția este fiziologică numai în ceea ce privește Na^+, nu și ceilalți ioni. Suma este 282,48 mEq (cîte 141,24 mEq anioni și cationi) și nu corespunde concentrației în electroliți a sîngelui care conține 202 mEq. Astfel că soluția nu este izotonică. De altfel, comentariul *Ph. Helv. V.* din 1947 arată că soluția Ringer are $\Delta t = -0{,}46°$ pînă la $-0{,}48°$ în loc de $-0{,}56°$.

Prepararea unei soluții cu un anumit conținut în mEq

Într-un s er trebuie compensată o lipsă de :

63 mEq Na^+
17 mEq K^+
și 150 mEq Cl^-

Calcul :

63 mEq $Na^+ = 63.0{,}0584 = 3{,}68$ g NaCl
17 mEq $K^+ = 17 \,.\, 0{,}0745 = 1{,}26$ g KCl.

Scanned with OKEN Scanner

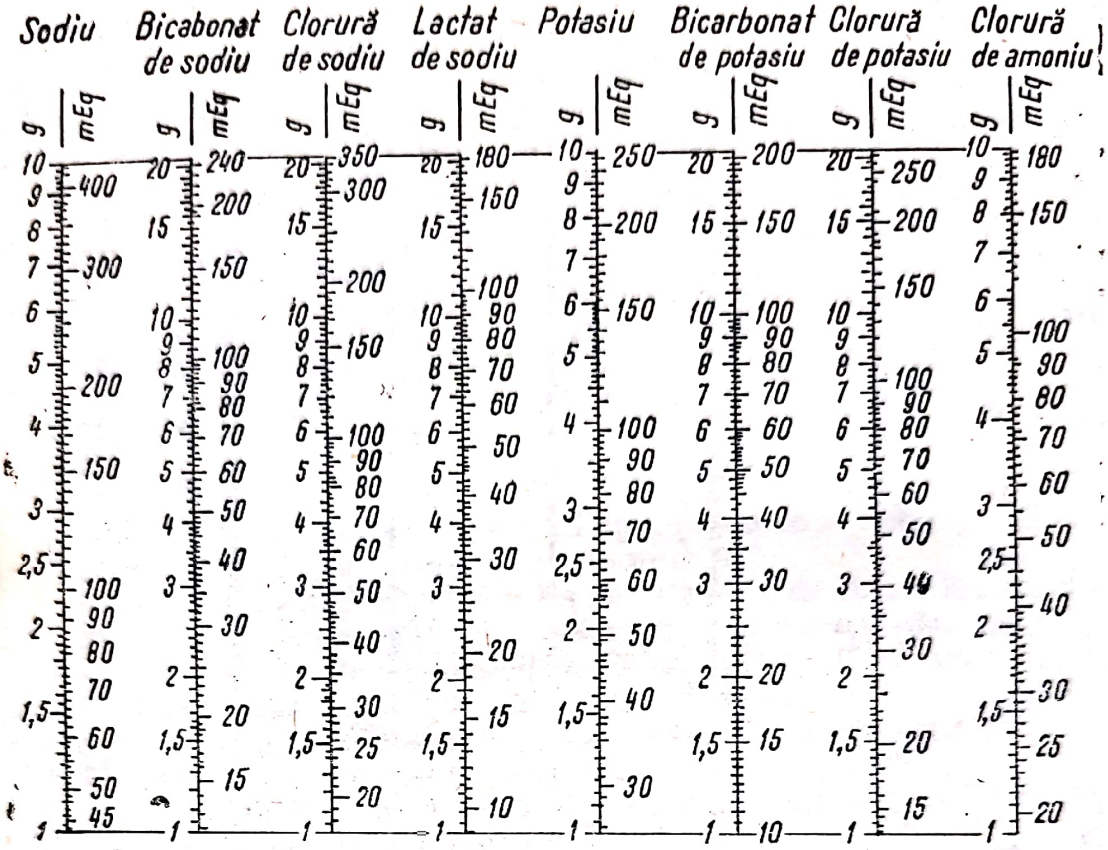

Fig. 27. — Convertirea gramelor în mEq/l şi viceversa.

În acest amestec de săruri se află 63 + 17 = 80 mEq Cl, mai lipsesc aşa dar 150 — 80 = 70 mEq Cl^-, care se pot compensa cu NH_4Cl după calculul:

70 mEq Cl^- = 70. 0,0535 = 3,74 g NH_4Cl.

Se vor dizolva deci aceste trei săruri în atîta apă încît soluţia să devină izotonică.

Deoarece greutatea celor 3 săruri corespunde la 300 mEq, se vor dizolva în 1 000 ml apă şi după totalizare se va administra sub formă de perfuzie.

Ionii disociaţi dintr-o soluţie au o energie cinetică care măreşte presiunea osmotică a lichidului. Între lichidele celulare şi cele extracelulare au loc schimbări continue, determinate de aportul de electroliţi, facilitate de permeabilitatea membranei celulare. Aceste schimburi continue reglează dezechilibrul osmotic, menţinînd astfel constantă presiunea osmotică a sîngelui, care este în jur de 7,7 atm.

Un rol important în aceste schimburi are Na^+. Acesta este mereu îndepărtat de celule, iar K^+ este continuu transportat activ din exterior în celule.

Unitatea de presiune osmotică este miliosmolul (mosm.).

Pentru corpurile nedisociate în ioni, 1 mosm. = 1 mmol. Pentru cele care disociază în ioni, 1 mmol = x mosm.;

1 mmol. NaCl = 2 mosm.

Scanned with OKEN Scanner

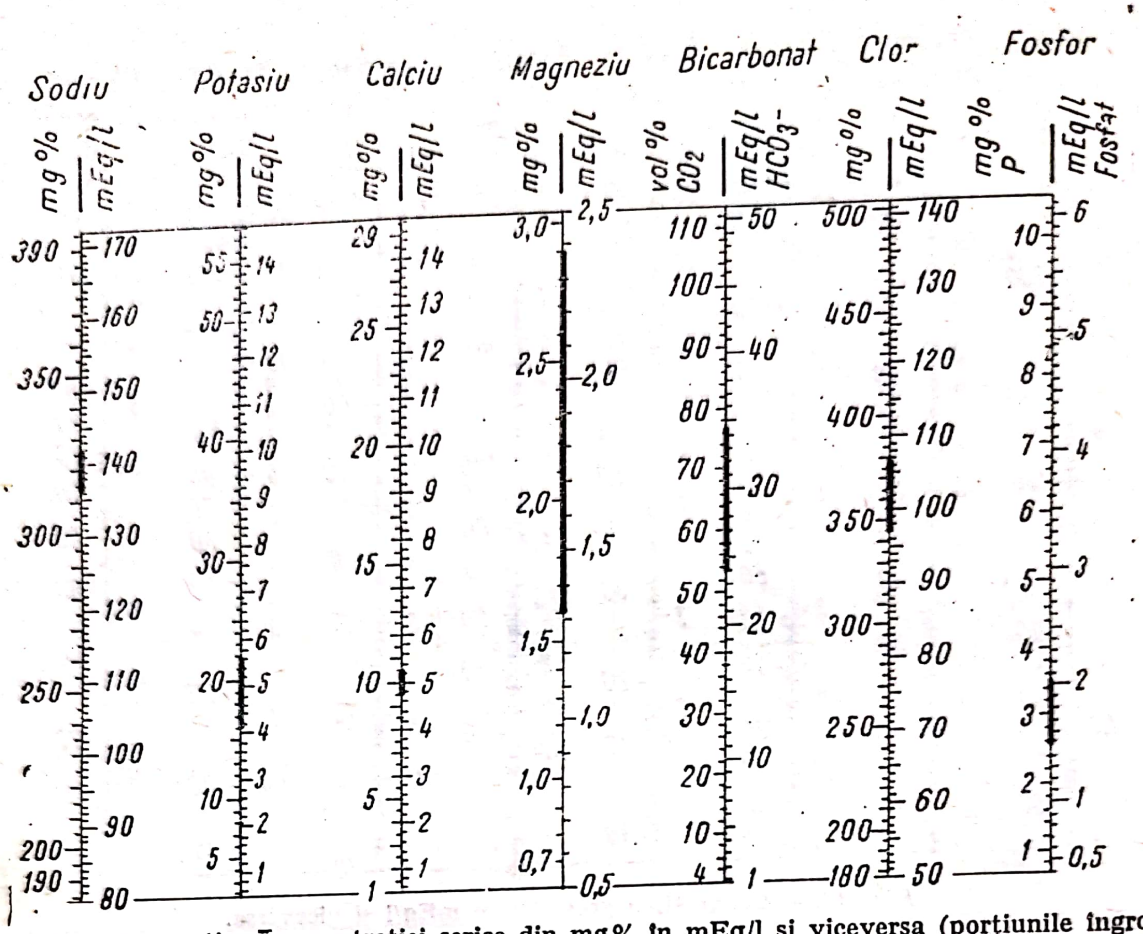

Fig. 28. — Convertirea concentrației serice din mg% în mEq/l și viceversa (porțiunile îngroșate reprezintă limitele normale).

1 mmol. $CaCl_2 = 3$ mosm.

În literatura recentă se folosește uneori termenul de osmolaritate, care exprimă numărul de miliosmoli conținuți într-un litru de soluție (mosm./l).

Osmolaritatea plasmei este de 300 mosm./l. O soluție este izotonică dacă este izoosmotică:

$$\text{Ex.: NaCl } \frac{300 \text{ mosm./l}}{2} = 150 \text{ mmol. NaCl/l.}$$

1 mmol. NaCl = 58 mg.
150 mmol. × 58 mg = 8 700 mg sau practic 8,5 g/l.
Deci o soluție de 0,85% NaCl este aproape izotonică.

Exemple de perfuzii cu electroliți

Perfuzii de clorură de potasiu

Infusio kalii chlorati

	I	II	III	IV	V	VI
Clorură de potasiu	11,9 g	30 g	50 g	74,56 g	100 g	200 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă clorura de potasiu în 800 ml apă, se completează la volum, se filtrează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţia de clorură de potasiu 7,45% (IV) este o soluţie molară. Ea conţine 1 000 mEq K^+ şi 1 000 mEq de Cl^-/l, de aceea este denumită în *D.A.B. Infusio electrolytica 1 000.*

Uneori se prescriu soluţii izotonice de clorură de potasiu şi clorură de sodiu sau clorură de potasiu, clorură de sodiu şi clorură de amoniu, ca în formulele următoare :

	I	II	III
Clorură de potasiu	3,0 g	0,5 g	1,27 g
Clorură de sodiu	6,7 g	3,6 g	3,63 g
Clorură de amoniu	—	6,7 g	3,74 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

Se dizolvă substanţele în 800 ml apă, se aduce la volum, se filtrează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţia III conţine cîte 150 mEq de Cl^-, mEq de K^+, mEq de Na^+ şi mEq de NH_4^+, de aceea este denumită în *D.A.B. Infusio electrolytica 150.*

Sub denumirea de *Infundibile kalii chloridi, B.P.* prevede o soluţie de clorură de potasiu 15% care înainte de întrebuinţare se diluează cu apă sterilă sau cu soluţie izotonică de clorură de sodiu în proporţie de 10 : 490.

U.S.P. prevede acelaşi mod de lucru.

Ph. Nord. prevede perfuzia de clorură de potasiu şi de sodiu sub denumirea de *Infundibile kalii et natrii chloridorum* :

Clorură de potasiu	3,8 g
Clorură de sodiu	6,0 g
Apă	la 1 000 ml

Se dizolvă clorura de potasiu şi clorura de sodiu în apă, se filtrează se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute

Se prepară în cantităţi corespunzătoare consumului pentru 24 de ore, în farmacii.

Se păstrează în flacoane de sticlă, bine închise.

Soluţia conţine 2 g K^+ (51 mEq) şi 2,4 g Na^+ (103 mEq).

Perfuzie de clorură de sodiu

Infusio natrii chlorati

Clorură de sodiu	9 g
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă clorura de sodiu în apă, se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute (159).

Se prepară în cantităţi corespunzătoare consumului.

Soluţia conţine : 3,5 g Na^+ (154 mEq).

Uneori se prescrie perfuzie de clorură de sodiu 100 mEq, care este o soluţie 5,8 g/l.

Scanned with OKEN Scanner

Perfuzie de clorură de sodiu compusă

Infusio natrii chloridi compositum
Solutio Ringeri

Clorură de potasiu	0,3 g
Clorură de calciu	0,5 g
Clorură de sodiu	8,6 g
Apă la	1 000 ml

O altă formulă mai completă, care conţine şi ioni de magneziu, este următoarea :

Clorură de sodiu	8,5 g
Clorură de potasiu	0,3 g
Sulfat de magneziu uscat	0,3 g
Bicarbonat de sodiu	0,8 g
Glucoză	1 g
Clorură de calciu cristalizată	0,20 g
Apă la	1 000 ml

Substanţele se aduc în 800 ml apă, în ordinea indicată în formulă, clorura de calciu se dizolvă separat în 100 ml apă care se adaugă soluţiei cu celelalte componente. Se completează la volum şi se sterilizează timp de 30 de minute, la 120°.

Perfuzie homeostatică-51

Infusio homeostatica-51

Clorură de sodiu	2,98 g
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă clorura de sodiu în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Se prepară în cantităţi corespunzătoare consumului pentru 24 de ore, în farmacii.

Se păstrează în flacoane de sticlă, bine închise.

Soluţia conţine 51 mEq Na^+ şi 51 mEq Cl^-.

Perfuzie homeostatică-75

Infusio homeostatica-75

Acetat de potasiu	1,96 g
Clorură de potasiu	0,37 g
Clorură de magneziu	0,51 g
Clorură de sodiu	2,04 g
Fosfat monosodic	1,38 g
Apă la 1 000	ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă componentele în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Se prepară în cantităţi corespunzătoare consumului pentru 24 de ore, în farmacii.

Se păstrează în flacoane de sticlă, bine închise.

Soluţia conţine: 25 mEq K^+, 5 mEq Mg^{2+}, 45 mEq Na^+, 20 mEq $C_2H_3O_2$, 45 mEq Cl^- şi 10 mEq $H_2PO^-_4$.

2. Perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic

Aşa cum s-a mai menţionat, pierderile mari de lichide sînt însoţite şi de pierderi de electroliţi care pot aduce modificări în echilibrul acidobazic. În stări normale, pH-ul organismului este cuprins între 7,35 şi 7,45.

Tulburările care apar sub pH 7,35 sînt cunoscute sub numele de acidoză, iar dacă se depăşeşte pH 7,45 se instalează alcaloza. Limitele de pH compatibile cu viaţa sînt cuprinse între 6,90 şi 7,85.

Organismul dispune de mijloace suficiente pentru a compensa variaţiile de pH: bicarbonaţi, fosfaţi, plasmă (160).

Dereglarea echilibrului acidobazic este determinată în mare măsură de variaţiile sistemului-tampon din lichidul extracelular. În lichidul extracelular, sistemul-tampon $NaHCO_3$:$HHCO_3$ este în raport de 20 :1, ceea ce conduce la un pH de 7,4. Deşi acest sistem are o capacitate de tamponare relativ mică, totuşi este cel mai important, pe de o parte, datorită producerii lui în cantitate mare în organism, iar pe de altă parte, datorită posibilităţilor de reglare a necesarului prin plămîni şi la nivelul rinichiului.

În condiţii fiziologice normale, compensarea unei acidoze sau alcaloze se realizează prin modificarea minut-volumului respirator, pentru a creşte sau descreşte concentraţia acidului carbonic.

La adult, ventilaţia pulmonară este socotită la aproximativ 8 litri/min. Aerul inspirat conţine 21% oxigen, din care 5% este consumat şi 16% este eliminat. Mişcările respiratorii se găsesc sub dependenţa centrului nervos situat în bulb, care trimite regulat stimulaţii diafragmului şi muşchilor respiratorii prin nervii motori.

Schimburile de bioxid de carbon şi oxigen se efectuează prin alveolele pulmonare, care au o suprafaţă de aproximativ 50 m². Aceste gaze traversează membrana alveolară, care separă aerul alveolar de sîngele din capilare. Oxigenul serveşte apoi la arderile din organism şi la producerea de bioxid de carbon, sursa de formare a bicarbonaţilor.

Sîngele venos sărac în oxigen, ajungînd în capilarele pulmonare se încarcă cu oxigen (fenomen la care participă activ hemoglobina) şi trece în oxihemoglobinat de potasiu.

Bioxidul de carbon desface oxihemoglobinatul de potasiu în hemoglobină, $KHCO_3$ şi oxigen. La nivelul membranei alveolare, excesul de bioxid de carbon trece din globulul roşu în alveola pulmonară şi este eliminat prin respiraţie, iar oxigenul difuzează din alveolă în globul unde este fixat sub formă de oxihemoglobinat de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Prin aceste mecanisme, globulul roşu joacă un rol important în eliminarea plusului de bioxid de carbon, reglînd pe această cale echilibrul acidobazic al organismului şi conferind o funcţie de tamponare a hemoglobinei. Oxigenul transportat de hematii în ţesuturi este necesar pentru activitatea celulară şi mai ales pentru sistemul nervos. Dacă ventilaţia pulmonară este defectuoasă, rezervele de oxigen se epuizează, bioxidul de carbon se acumulează, aducînd variaţii în echilibrul acidobazic al organismului.

Rinichiul joacă de asemenea un rol important în menţinerea şi restabilirea echilibrului acidobazic. Acesta corectează dezechilibrul fie prin inhibarea eliminării unor electroliţi sau prin absorbirea lor la nivelul tubilor, fie prin modificarea concentraţiei ionilor de hidrogen (sub acţiunea anhidrazei carbonice) sau a ionilor oxidril (glutaminaza acidului glutamic care eliberează ioni amoniu).

Un rol foarte important în absorbirea Na^+ şi Cl^- de către tubii renali îl are aldosterona secretată de suprarenală, intervenind astfel în reglarea metabolismului apei şi electroliţilor. Desigur, aldosterona este hormonul mineral-corticosteroid cel mai important, dar în provocarea retenţiei de sodiu participă şi alte funcţii fiziologice sau hormoni de tipul vasopresinei, hidrocortizonului, care trimit în circuitul sanguin aceste elemente pentru a corecta dezechilibrul acidobazic.

Importanţa sodiului în patogeneza edemelor a dus la descoperirea unor agenţi terapeutici pentru reducerea sodiului sau antagonişti ai aldosteronei (spirolactona).

Corectarea dezechilibrului acidobazic se poate face şi cu ajutorul perfuziilor, care conţin substanţe cu un aport apreciabil în organism de H^+ sau OH^-.

În acest scop se folosesc mai frecvent următoarele substanţe : lactat de sodiu, bicarbonat de sodiu şi trishidroximetilaminometan (THAM) în cazuri de acidoză şi clorură de amoniu, clorhidrat de arginină în cazurile de alcaloză

Alcaloza metabolică este cauzată de vomismente, respectiv de pierderea aciditătii gastrice sau de pierderi ale potasiului prin eliminarea renală. Uneori, alcaloza este rezultatul unei supradozări de soluţii alcalinizante, cum este cazul citratului de sodiu în transfuzii de sînge conservat sau chiar administrarea de doze exagerate de bicarbonat sau lactat de sodiu. Alcaloza se manifestă prin tetanie şi comă şi se depistează prin examene de laborator, cînd pH-ul urinii şi al plasmei este mărit.

Combaterea alcalozei se efectuează după caz :

— în formele uşoare, este suficient a se administra soluţie fiziologică de clorură de sodiu şi un supliment de 20—40 mEq K^+ sub formă de clorură de potasiu ;

— în formele accentuate, cînd alcaloza este urmarea vomismentelor repetate, se administrează soluţii acidifiante pe cale orală cu un conţinut în cloruri de Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} şi un adaos de clorhidrat de arginină. Nu se administrează clorura de amoniu care poate crea acidoze.

Acidoza metabolică este cauzată de diabet, pierderi ale secreţiilor alcaline intestinale, fistulă biliară, şoc, arsuri, intoxicaţii cu somnifere

Scanned with OKEN Scanner

şi salicilaţi. Ea poate surveni în cursul operaţiilor sub circulaţie extracorporală şi hipotermie şi ca urmare a opririi inimii.

Acidoza metabolică se manifestă prin hiperventilaţie şi uneori comă şi se depistează prin examen de laborator, cînd pH-ul urinii şi al plasmei este scăzut.

Combaterea acidozei se efectuează, după caz.

Se administrează : soluţii de bicarbonat de sodiu 1,4% (1/6 molare), care conţin 167 mEq/l, în cazuri de arsuri 50 mEq/l, iar în comă diabetică 60 mEq/l ; soluţie de lactat de sodiu 1/6 molară (numai în cazul cînd metabolismul intermediar, care conduce la formarea bicarbonatului de sodiu din lactat de sodiu, nu a fost tulburat, cum este cazul în coma diabetică şi şoc).

Formulele care prevăd lactat de sodiu sînt variate după indicaţii, ele conţin în afară de lactat de sodiu şi clorură de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, uneori fosfat de sodiu, glucoză, levuloză.

Tot în tratamentul acidozelor, îndeosebi în şocul însoţit de acidoză tisulară, în intoxicaţiile cu barbiturice şi alte situaţii în care este contraindicat un aport de sodiu, se prescrie perfuzia de THAM în soluţii de 3,6%. 1 000 ml soluţie de THAM este echivalentă cu 1 350 ml soluţie de bicarbonat de sodiu 1,4%.

Exemple de perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic

Perfuzie de acetat de sodiu

Infusio natrii acetici

Acetat de sodiu anhidru	13 g
Apă la	1 000 ml

Acetatul de sodiu anhidru se dizolvă în 800 ml apă, se completează la volum şi se sterilizează la 120°, timp de 15 minute.

Deoarece acetatul de sodiu anhidru este higroscopic, se va usca înainte de prepararea soluţiei (conform prevederilor din *F.R.VIII*).

În lipsa acetatului de sodiu anhidru se poate utiliza sarea cristalină cu 3 molecule de apă, luîndu-se în lucru o cantitate echivalentă : 2,15 g în loc de 1,3 g. Soluţia $13^0/_{00}$ este izotonică.

Uneori se prescrie o soluţie cu scopuri multiple, denumită „soluţie de bază".

Această soluţie conţine, pe lîngă electroliţii din ser, şi cationii şi anionii lichidului intracelular K^+, Mg^{2+}, HPO_4^{2-}. O importanţă deosebită o prezintă potasiul, deoarece 98% din potasiul prezent în corp se află în celule.

	I	II
Acetat de sodiu cristalizat	2,72 g	2,72 g
Clorură de potasiu	1,92 g	1,12 g
Clorură de magneziu cristalizată	0,52 g	0,52 g
Clorură de sodiu	0,88 g	1,46 g
Fosfat acid de sodiu	1,56 g	1,36 g
Sorbitol	50 g	50 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml

Scanned with OKEN Scanner

Cînd există riscul unei hiperkaliemii în anurie, respectiv în oligurie, se prevede o soluţie specială fără potasiu, denumită „soluţie declanşatoare renală", cu următoarea formulă:

Clorură de sodiu	2,64 g
Acetat de sodiu cristalizat	2,04 g
Sorbitol	50 g
Apă la	1 000 ml

Sorbitolul este transformat în ficat, în prezenţa unei dehidrogenaze (DNP = difosfopiridinnucleotidcoferment), fără fosforilare prealabilă, în d-fructoză, deci un monozaharid. La administrare orală şi parenterală, majoritatea cantităţii de sorbitol este transformată încet în bioxid de carbon.

Perfuzie de arginină

Infusio arginini

Clorhidrat de arginină	10,5 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de arginină în apă, soluţia se filtrează şi se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Această soluţie conţine 50 mEq arginină$^+$ şi 50 mEq Cl^- şi este utilizată pentru a se adăuga în perfuzii care trebuie să conţină şi ioni de potasiu, în cazuri de alcaloză pronunţată. Se administrează numai după diluare.

Cantitatea necesară se calculează, dependent de lipsa bicarbonatului din sînge, administrîndu-se 0,2—0,3 mEq clorhidrat de arginină pentru fiecare mEq (2,23 vol. %) de bicarbonat sub limită.

Unii autori (161) sînt de părere că în locul clorhidratului de arginină se poate folosi clorhidratul de lizină.

Aceste substanţe sînt mai bine tolerate decît clorura de amoniu.

O altă formulă prescrisă frecvent este:

Clorhidrat de arginină	18 g
Acid malic	15 g
Sorbitol	50 g
Hidroxid de sodiu la pH	5,5
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă componentele în apă, se corectează pH-ul la 5,5 şi se filtrează. Soluţia se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Dacă unele funcţii hepatice sînt deficitare, apar dereglări în metabolismul acizilor aminaţi, însoţite de creşterea amoniacului în sînge. Arginina este o componentă importantă a ciclului ureic, activează sinteza ureii de către ficat şi detoxifiază organismul de amoniac. Acidul malic furnizează energia necesară acestui ciclu şi totodată favorizează

Scanned with OKEN Scanner

formarea de arginină pe seama acidului asparaginic. Sorbitolul din formulă este sursa de energie.

Asemenea formule încep să aibă o aplicare tot mai largă în coma şi insuficienţa hepatică, în ciroza hepatică şi în hiperamoniemii de diferite etiologii (hemoragii gastrointestinale, arsuri, intoxicaţii).

Perfuzie de bicarbonat de sodiu

Infusio natrii bicarbonici

Bicarbonat de sodiu	12,5 g	23 g	50 g	84 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

Bicarbonatul de sodiu se aduce în flacon tip sînge conservat, se adaugă apă distilată, fără a se agita, astfel încît să rămînă un spaţiu liber de 5—7 ml pentru fiecare 100 ml soluţie. Se răceşte soluţia către 8°, folosind un curent de apă, apoi gheaţă şi se agită uşor pînă la dizolvare. Se desface dopul, se filtrează în alt flacon asemănător, se închide ermetic şi se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute.

Pentru evitarea pierderilor de bioxid de carbon, flacoanele se introduc în autoclav cu dopul în jos. Încălzirea autoclavului se face lent, astfel ca să dureze aproximativ 30 de minute pînă ce temperatura ajunge la 100°, după care se ridică la 120°. Deschiderea autoclavului se face după completa răcire (163).

Uneori, la autoclavare, soluţia devine tulbure, iar la păstrare prezintă un uşor sediment atribuit de unii autori urmelor de ioni de calciu şi de magneziu, cedaţi în aceste condiţii de sticla flaconului (162). Aceştia recomandă adăugarea de 0,1% edetat de sodiu. Una dintre cauzele apariţiei de sedimente trebuie căutată şi în calitatea necorespunzătoare a dopurilor de cauciuc.

Soluţia 1,25% este izotonică, deşi *Ph. Dan.* consideră că soluţia 1,4% este izotonică.

Soluţia 8,4% este o soluţie molară, care conţine 1 000 mEq/l.

Bicarbonatul de sodiu în soluţie apoasă se descompune cu formare de bioxid de carbon. Descompunerea este favorizată de ridicarea temperaturii şi poate fi totală la fierbere, în aceste condiţii pH-ul creşte peste 9. Degajarea bioxidului de carbon este favorizată şi de agitare. Reacţia care are loc este reversibilă şi pH-ul revine aproape la normal după sterilizarea şi răcirea soluţiei. Din această cauză, prepararea soluţiei de bicarbonat de sodiu necesită folosirea unor recipiente cu pereţi rezistenţi şi închise ermetic.

Ph. Nord. prevede perfuzia de bicarbonat de sodiu 14 $g^0/_{00}$, sub numele de *Infundibile natrii bicarbonatis isotonicum.*

Această soluţie conţine 3,8 g Na^+ (167 mEq/l Na^+ şi 167 mEq/l HCO_3^-), de aceea *D.A.B.* o denumeşte perfuzie electrolitică-167.

D.A.B. prevede introducerea în flacon înainte de sterilizare, timp de 1 minut, a unui curent de bioxid de carbon; flaconul nu se deschide cel puţin 2 ore după ce soluţia s-a răcit la temperatura camerei (170).

Scanned with OKEN Scanner

F. Pol. prevede şi o soluţie 5% de bicarbonat de sodiu sterilizată prin tindalizare la 70°, timp de 60 de minute, de 3 ori la interval de 24 de ore. Prepararea soluţiei este discutată şi de alţi autori (164, 165, 166, 167, 168, 144, 169).

Perfuzie de clorură de amoniu

Infusio ammonii chloridi

	I	II
Clorură de amoniu	0,09 g	2,14 g
Apă la	100 ml	100 ml

Se dizolvă clorura de amoniu în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Se prepară în cantităţi corespunzătoare consumului pentru 24 de ore, în farmacie.

Se păstrează în flacoane de sticlă, bine închise.

Înainte de întrebuinţare, soluţia se poate dilua (161).

Perfuzie de lactat de sodiu

Infusio natrii lactatis

Acid lactic (teoretic 100%)	37,44 g
Soluţie de hidroxid de sodiu 20% aproximativ	83 ml
Apă la	250 ml

După prealabila dozare a acidului lactic şi în funcţie de concentraţia acestuia, se calculează cantitatea corespunzătoare la 37,44 g produs 100%, se diluează cu apă la 150 ml, se adaugă o cantitate suficientă de soluţie de hidroxid de sodiu 20% (70—75 ml) pînă ce cîteva picături din acest amestec dau o coloraţie galbenă-portocalie cu soluţia de roşu de fenol (167).

Se fierbe timp de 30 de minute şi se tratează din nou cu soluţie de hidroxid de sodiu, adăugînd treptat (8—12 ml), pînă ce coloraţia galbenă-portocalie cu roşu de fenol este constantă. Se completează cu apă la 250 ml, se filtrează în flacoane tip sînge conservat, se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Din această soluţie care conţine 186,6 g lactat de sodiu la 1000 ml se prepară apoi, prin diluare, soluţii injectabile cu lactat de sodiu în concentraţiile prescrise şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

pH 7,5—7,9.

În practică se foloseşte o soluţie de 10 ori mai diluată de lactat de sodiu, care corespunde la o concentraţie de 18,66 g lactat de sodiu la litru (soluţie *M*/6) şi care este aproximativ izotonică (o soluţie izotonică de lactat de sodiu conţine 17,24 g lactat de sodiu la litru).

Acidul lactic conţine, pe lîngă acid lactic liber (cel puţin 60%), şi cantităţi însemnate (cel mult 30%) de anhidridă sub formă de acid lac-

Scanned with OKEN Scanner

til-lactic. Acidul lactil-lactic prin hidroliză la cald în mediu alcalin trece în lactat de sodiu. Hidroliza este totală; o moleculă de acid lactil-lactic prin adiţia unei molecule de apă formează două molecule de acid lactic.

Prepararea soluţiei de lactat de sodiu în modul arătat se bazează pe următorul mecanism: hidroxidul de sodiu adăugat la rece neutralizează funcţiile acide libere, restul de hidroxid de sodiu adăugat la fierbere neutralizează cantitativ acidul lactic rezultat din hidroliza acidului lactil-lactic.

Mersul reacţiilor este verificat cu indicatorul roşu de fenol, al cărui domeniu de viraj este 6,8—8,4, virînd de la galben la roşu prin galben-portocaliu.

În cazul în care indicatorul virează în portocaliu intens, din cauza unui exces de hidroxid de sodiu, se mai adaugă cîteva picături de acid lactic pînă la culoarea galbenă-portocalie-deschisă şi soluţia se aduce din nou la fierbere.

Cînd se prescriu soluţii de lactat de sodiu *M* (molară), M/6 sau alte concentraţii exprimate în molarităţi, se va ţine seama la calcule că o soluţie molară conţine 112 g lactat de sodiu în 1 000 ml.

Ph. Dan. prevede prepararea în prealabil a unei soluţii de lactat de sodiu 20% cu densitatea 1,106, folosind lactatul de sodiu substanţă cu un conţinut în substanţă pură care poate varia între 78,5 şi 84,1%. Această soluţie este denumită *Diluendum natrii lactici* 20% şi este folosită la prepararea soluţiei de lactat de sodiu izotonică, după următoarea formulă:

Diluendum natrii lactici 20%	86 g
Aqua sterilizata ad	1 000 ml

Soluţia se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţia conţine 17,24 g lactat de sodiu anhidru la litru, respectiv 3,5 g Na^+ (153 mEq Na^+) şi este izotonică.

B.P. recomandă prepararea perfuziei de lactat de sodiu izotonică direct din acid lactic şi hidroxid de sodiu, după formula următoare:

Acid lactic	14 ml
Hidroxid de sodiu	6,7 g
Acid clorhidric diluat	*q.s.*
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă hidroxidul de sodiu în 400 ml apă, se adaugă acidul lactic şi se încălzeşte în autoclav la 115°, timp de o oră. Se răceşte şi se adaugă cu grijă acidul clorhidric (aproximativ 2 ml) pînă cînd cîteva picături de soluţie dau o culoare portocalie-intensă cu o picătură de soluţie de roşu de fenol. Se adaugă imediat apa pînă la 1 000 ml. Se filtrează şi se sterilizează prin încălzire în autoclav sau prin filtrare. Prepararea soluţiei de lactat de sodiu 20% se poate realiza prin procedeul prevăzut în *Ph. Nord.*:

Lactat de sodiu pentru perfuzie	250 g
Apă	*q.s.*

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă lactatul de sodiu în 600 g apă, se dozează lactatul de sodiu şi se completează soluţia cu apă în cantitatea necesară obţinută prin calcul sau pînă ce soluţia are densitatea cuprinsă între 1,096 şi 1,108.

Dacă nu dispunem de lactat de sodiu, se poate utiliza procedeul propus de *D.A.B.* pentru prepararea soluţiei concentrate de lactat de sodiu 20%:

Hidroxid de sodiu	$\frac{7\,494}{a}$ g
Acid lactic	$\frac{16\,070}{b}$ g
Apă la	1 000 ml

Cantităţile de hidroxid de sodiu şi acid lactic, calculate conform formulei (care ţine seama de concentraţia în NaOH şi acizi lactic şi lactil-lactic din componente), se amestecă cu aproximativ 800 ml apă şi se încălzeşte la 120°, timp de 20 de minute. După răcire, soluţia se aduce la pH 7 (sub control potenţiometric), prin adaos de mici cantităţi de acid lactic.

Soluţia cu pH-ul 7 se diluează cu apă la 1 000 ml şi se încălzeşte din nou la 120°, timp de 2 ore.

a = procente NaOH din hidroxidul de sodiu folosit;

b = procente de acizi lactic şi lactil-lactic din acidul lactic folosit, exprimat în acid lactic anhidru.

Literatura de specialitate prevede şi alte formule în care intră lactat de sodiu. Una dintre aceste formule este următoarea (*Ph. Dan.*):

Clorură de potasiu	3,8 g
Fosfat de sodiu monobazic	0,3 g
Fosfat de sodiu	1,2 g
Soluţie de lactat de sodiu 20%	51,5 g
Apă la	1 000 ml

Soluţia se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

O formulă asemănătoare prevede *Ph. Nord.*, sub numele de *Infundibile kalii et natrii lactatis*:

Clorură de potasiu	3,8 g
Soluţie concentrată de lactat de sodiu 20%	56 g
Apă sterilă la	1 000 ml

Se dizolvă clorura de potasiu în amestecul de soluţie concentrată de lactat de sodiu 20% şi apă, se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Se prepară în cantităţi corespunzătoare consumului pentru 24 de ore.

Se păstrează în flacoane de sticlă, bine închise.

Soluţia conţine 2 g K^+ (51 mEq) şi 11,2 g lactat de sodiu anhidru, respectiv 2,3 g Na^+ (100 mEq).

Scanned with OKEN Scanner

O altă formulă este următoarea:

Clorură de sodiu	0,2 g
Glucoză	3,6 g
Soluţie de lactat de sodiu 20%	0,97 g
Apă la	1 000 ml

Soluţia se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţia Darow

Clorură de potasiu	2,8 g
Clorură de sodiu	4,0 g
Soluţie de lactat de sodiu 20%	29,0 g
Apă la	1 000 ml

Soluţia se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Soluţia Butler

Clorură de sodiu	0,58 g
Clorură de potasiu	0,89 g
Fosfat de potasiu bibazic sic.	0,25 g
Soluţie de lactat de sodiu 20%	11,2 g
Glucoză	54,0 g
Apă la	1 000 ml

Soluţia se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

U.S.P. prevede *perfuzia Ringer lactată* cu următoarea formulă:

Clorură de calciu ($CaCl_2 2H_2O$)	0,2 g
Clorură de potasiu	0,3 g
Clorură de sodiu	6 g
Lactat de sodiu	3,1 g
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă clorurile şi lactatul de sodiu în apă, soluţia se filtrează şi se repartizează în flacoane care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

Lichid limpede, incolor, steril.

Se prepară în cantităţi corespunzătoare consumului pentru 24 de ore.

Se păstrează în flacoane de sticlă, bine închise.

Perfuzia Ringer lactată conţine, într-un litru, 2,7 mEq Ca^{2+}, 4 mEq K^+ şi 130 mEq Na^+.

J. Michaelis şi K. Münzel propun următoarea formulă:

Acid lactic	2,4 ml
Hidroxid de sodiu	q.s.
Clorură de sodiu	7,3 g
Clorură de calciu ($CaCl_2 . 6H_2O$)	0,4 g
Clorură de potasiu	0,4 g
Apă la	1 000 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se prepară o soluţie 20% de hidroxid de sodiu. Acidul lactic se amestecă cu 200 ml apă şi se neutralizează cu hidroxid de sodiu adăugat pînă ce soluţia colorează roşul de fenol în portocaliu. Această soluţie se fierbe pentru dedublarea acidului lactil-lactic şi se adaugă din nou soluţie de hidroxid de sodiu pînă ce culoarea portocalie a indicatorului (extern) se menţine nemodificată. Se amestecă această soluţie cu soluţia celorlalte componente în restul de apă, se filtrează şi se repartizează în flacoane care se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

pH 7,5.

B.P. prevede perfuzia Ringer lactată sub denumirea de *perfuzie Hartmann*:

Acid lactic	2,4 ml
Hidroxid de sodiu	1,15 g
Acid clorhidric diluat	q.s.
Clorură de sodiu	6,0 g
Clorură de potasiu	0,4 g
Clorură de calciu	0,4 g
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă hidroxidul de sodiu în 200 ml apă, se adaugă acidul lactic şi se încălzeşte în autoclav la 115—116°, timp de 60 de minute.

Se răceşte şi se adaugă, cu grijă, acidul clorhidric diluat (aproximativ 1 ml) pînă ce cîteva picături de soluţie dau cu 1 picătură de soluţie roşu de fenol o coloraţie portocalie-intensă. Se dizolvă celelalte componente în 700 ml apă, se amestecă cele două soluţii şi se completează la 1 000 ml (171).

La conservare, soluţia poate separa mici particule solide din recipientul de sticlă. În acest caz nu se utilizează.

Perfuzie lactat de potasiu

Infusio kalii lactatis

Lactat de potasiu	2,6 g
Apă la	10 ml

Se dizolvă lactatul de potasiu în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în fiole şi se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Fiecare fiolă conţine 20 mEq K^+ şi 20 mEq lactat$^-$.

Este utilizată ca soluţie suplimentară pentru perfuzii, în cazurile în care este necesar un aport de potasiu pentru compensarea unor pierderi patologice continue de ioni de potasiu sau în cazurile în care sînt contraindicaţi ionii de sodiu.

Perfuzie de THAM

Infusio THAM

Trishidroximetilaminometan (THAM)	36 g
Apă la	1 000 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă THAM în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Soluţia are pH 10.

Soluţia de THAM se repartizează în totalitatea apei din corp, astfel încît acţiunea sa de tamponare cuprinde şi compartimentul intracelular; 60% din produs se elimină prin urină, în primele 24 de ore (167).

Efectul alcalinizant a 1 000 ml soluţie THAM echivalează cu 1 350 ml soluţie 1/6 molară de bicarbonat de sodiu (1,4%).

Este recomandat îndeosebi în cazurile în care aportul de sodiu este contraindicat.

3. Perfuzii cu substanţe energetice

Viaţa este asigurată printr-un complex de reacţii fizice şi chimice care stau la baza proceselor vitale şi care se numesc în totalitatea lor *metabolism*.

Metabolismul pune la dispoziţia organismului energia conţinută în alimente (metabolism energetic) şi asigură dezvoltarea şi refacerea acestuia (metabolism reconstituant).

Pentru menţinerea homeostaziei organismului este nevoie, în afară de apă şi electroliţi, şi de un aport de calorii, deoarece toate procesele vitale sau de metabolism necesită energie pentru ca să poată avea loc. Această energie este obţinută de organism prin transformarea substanţelor energetice (monozaharuri, lipide, acizi aminaţi). Aceste substanţe sînt obţinute pe calea alimentaţiei în urma proceselor digestiei care desfac moleculele de amidon în monozaharuri, cele de proteine în acizi aminaţi şi cele de substanţe grase în acizi graşi.

În unele stări patologice este nevoie să se recurgă şi la alimentaţie pe cale artificială, prin administrarea de perfuzii care conţin substanţe energetice.

După cum s-a menţionat anterior, organismul uman are nevoie de o cantitate de calorii pentru a compensa energia consumată pentru sintezele care se petrec în organism, în special în metabolismul reconstituant. Aceste calorii rezultă din combustia hidraţilor de carbon, a grăsimilor şi parţial din proteine, prin oxidările care au loc la nivelul ficatului şi în ţesuturi.

1 calorie (cal.) este cantitatea de energie necesară pentru a ridica temperatura a 1 g apă, cu 1°, între 14,5 şi 15,5°.

1 000 cal. = 1 kilocalorie — Kcal.
= 1 calorie mare — Cal.

Nevoile energetice ale organismului depind de vîrstă, talie, greutate şi activitatea zilnică corporală. Ele se situează între 2 000 şi 4 000 cal.

Un bolnav care nu este complet restabilit poate avea nevoie zilnic de 2 000 cal. pentru a-şi menţine greutatea. Dacă febricitează sau are o septicemie, nevoile zilnice în calorii se pot dubla sau chiar tripla.

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea energetică a produşilor nutritivi este următoarea :

1 g hidraţi de carbon	= 4,1 cal.
1 g grăsime	= 9,3 cal.
1 g proteine	= 4,1 cal.
1 ml alcool etilic	= 7,0 cal.

Dintre substanţe, cea mai des folosită este glucoza. Administrată în soluţie izotonică de 5% serveşte atît pentru furnizarea de calorii, cît şi pentru hidratarea organismului.

Un litru soluţie de glucoză 5% furnizează organismului o energie chimică care se poate estima la aproximativ 200 cal. De aceea, pentru alimentarea organismului pe cale artificială se folosesc soluţii mai concentrate, de 10, 20 şi 33% şi chiar mai concentrate.

În afară de glucoză se foloseşte levuloza, care se metabolizează deosebit, parţial independent de insulină şi de aceea este preferată în disfuncţiile ficatului, avînd şi un efect protector asupra parenchimului hepatic.

Alcoolul etilic se prescrie în concentraţie de 1—4%; el este rapid metabolizat de organism. Un om adult poate oxida 8 g alcool/oră, furnizînd prompt energia necesară. Pe lîngă această acţiune, în cantităţi mai mari are şi un efect sedativ şi analgezic. Combustia alcoolului depinde de acidul piruvic prezent în sînge, care se formează în cantităţi mai mari la metabolizarea levulozei faţă de a glucozei.

Alcoolul nu se utilizează ca sursă unică de energie, putînd să dea tulburări psihice. Perfuzia se face lent ca să fie metabolizată pe măsura administrării, de regulă se asociază cu zaharuri sau cu lipide.

Soluţia de sorbitol se foloseşte în concentraţie de 10, 20 şi 40%. Datorită metabolizării deosebite de a glucozei, sorbitolul oboseşte mai puţin ficatul şi de aceea este prescris din ce în ce mai mult. Sorbitolul se metabolizează prin intermediul levulozei şi de aceea are un efect energetic mai întîrziat. În concentraţie de 40%, soluţia este apreciată în osmoterapie pentru reducerea edemelor; nefiind reabsorbit prin tubii renali, prin eliminarea sa retrage din interstiţii ionii de clor şi sodiu, precum şi apa, producînd astfel o diureză osmotică.

Exemple de perfuzii cu substanţe energetice

Perfuzie de alcool

Infusio ethanoli

Alcool 96°	40 g
Soluţie de clorură de sodiu	0,9% la 1 000 ml

Prepararea perfuziei se face prin amestecarea alcoolului cu soluţia de clorură de sodiu şi sterilizare, timp de 15 minute, la 120°.

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolul, ca sursă de energie calorică, este uneori asociat la soluţia perfuzabilă de levuloză, ca în formula de mai jos :

Alcool 96°	40 — 55 g
Levuloză	40 — 100 g
Apă la	1 000 ml

Asocierea cu levuloză este preferată, deoarece metabolismul său intermediar produce mai mult acid piruvic decît cel al glucozei.

Prezenţa acidului piruvic în sînge condiţionează combustia alcoolului.

Un adult este capabil să ardă pînă la 8 g alcool/oră, existînd şi o oarecare eliminare prin rinichi şi plămîni.

Alcoolul se poate asocia şi perfuziilor cu aminoacizi.

Pe calea perfuziei este recomandabil să nu se depăşească un aport de 40 g alcool în 3 ore, cînd concentraţia sanguină rămîne sub 0,8‰, între 0,8 şi 1‰ apare o slabă acţiune sedativă, iar între 1,6 şi 2‰ alcool în sînge survine starea de uşoară beţie.

Perfuzie de glucoză

Infusio glucosi

	I	II	III	IV	V
Glucoză	4,70 g	5,50 g	20 g	33 g	40 g
Acid clorhidric 0,1 *N*	—	—	la pH 4	la pH 4	la pH 4
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
Calorii (cal.)	188/1	220/1	800/1	1 320/1	1 600/1

Glucoza se dizolvă în apă, soluţia se aduce la pH 4,0 cu acid clorhidric 0,1 *N*, se completează la volum, se filtrează în flacoane şi se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute.

pH 3,0 — 5,0.

Soluţia injectabilă 4,7% este izotonică.

După unii autori, soluţia izotonică de glucoză are concentraţia de 4,4 g glucoză/100 ml soluţie.

Soluţiile de glucoză suferă, la temperaturi mai ridicate, modificări şi se colorează în galben. Modificările depind de gradul de puritate a glucozei, de concentraţie, de temperatură, de timpul de încălzire şi de concentraţia ionilor de hidrogen. Astfel, o soluţie 10% încălzită timp de 1 oră la 100° este incoloră, dar încălzită la 120° se colorează în galben, datorită caramelizării parţiale a glucozei. Caramelizarea se produce şi la soluţii mai puţin concentrate, culoarea în acest caz fiind mai puţin vizibilă (172, 173, 174, 144).

De asemenea, s-a constatat o dependenţă directă între intensitatea coloraţiei şi valoarea pH-ului. Pentru a evita coloraţia, se practică acidularea soluţiilor de glucoză cînd sterilizarea se poate efectua fără inconveniente la 120°, timp de 30 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

În alimentaţia parenterală glucidică se utilizează soluţii de glucoză izotonice sau hipertonice, în care se asociază uneori şi alte substanţe, cum este cazul vitaminelor din grupul B care favorizează metabolismul energetic.

Clorhidrat de tiamină	0,001	g
Riboflavină	0,05	g
Acid nicotinic	0,005	g
Clorură de sodiu	9,0	g
Glucoză	50,0	g
Apă la	1 000	ml

Se dizolvă substanţele în 100—200 ml apă la fierbere, se filtrează, se completează la volum şi se sterilizează prin tindalizare de 3 ori la 100°, timp de 30 de minute.

În medicaţia postoperatorie se urmăreşte uneori un aport mai mare caloric, precum şi o acţiune sedativă. O astfel de formulă este următoarea :

Glucoză	50	g
Alcool	50	g
Apă la	1 000	ml

Această soluţie injectabilă se prepară în modul următor : se dizolvă glucoza în 500 ml apă călduţă. După răcire se adaugă alcoolul peste soluţia filtrată, se completează cu apă la volum, se sterilizează la 120°, timp de 30 de minute.

Glucoza sau alte surse energetice se asociază totdeauna la hidrolizatele de proteine pentru o mai bună utilizare a azotului de către organism, ca în formula :

Hidrolizat de proteină	30	ml
Glucoză	50	g
Clorură de sodiu	3	g
Clorură de potasiu	0,005	g
Clorură de calciu	0,04	g
Clorură de magneziu	0,04	g
Apă la	1 000	ml

Se prepară soluţia fără hidrolizatul de proteină şi se sterilizează prin tindalizare de 3 ori la 100°, timp de 30 de minute. La administrare, medicul introduce aseptic hidrolizatul de proteină furnizat de către industrie.

Soluţia izotonică de glucoză (4,7%) este asociată uneori cu soluţie izotonică de clorură de sodiu, în scopul de a furniza organismului, o dată cu energia calorică, şi electroliţi. Se prescriu astfel amestecuri de soluţie de glucoză 5% cu soluţie de clorură de sodiu 0,9% în proporţia 2 :1, cînd se realizează un aport de 51 mEq Na^+ /l; 51 mEq Cl^- /l şi 132 cal/l; în proporţia 4 :1, cînd se realizează un aport de 31 mEq Na^+ /l, 31 mEq Cl^- /l şi 160 cal/l sau în proporţia 7 :1, cînd se realizează un aport de 19 mEq Na^+ /l, 19 mEq Cl^- /l şi 176 cal/l. Ultimele două soluţii (4 :1 şi 7 :1) se utilizează în pediatrie.

Scanned with OKEN Scanner

Perfuzie de levuloză

Infusio laevulosi

	I	II	III
Levuloză	54 g	100 g	400 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml
Calorii (cal)	216/1	400/1	1 600/1

Se dizolvă levuloza (fructoza) în apă, se saturează cu bioxid de carbon, soluţia obţinută se filtrează sub bioxid de carbon şi se sterilizează 20 de minute, la 120°. Wetzel prevede acidularea soluţiei cu 10 ml acid clorhidric 0,1 *N*/litru.

Soluţia 54‰ este izotonică. Levuloza prezintă, faţă de glucoză, unele avantaje, între care faptul că este metabolizată parţial independent de prezenţa insulinei.

Perfuzie de zahăr invertit

Infusio invertosi

Zahăr	95 g
Soluţie de acid clorhidric 0,1 *N*	4 g
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă zahărul în apă, se adaugă soluţia de acid clorhidric, se repartizează în fiole sau flacoane care sînt menţinute la 110°, timp de 60 de minute (vezi şi 289, 424). pH 3—4.

Se păstrează ferit de lumină.

Pentru a obţine o soluţie neutră, se poate proceda astfel: 475 g zahăr se dizolvă în 500 g apă, se adaugă 2 ml acid fosforic, 0,50 g azbest pentru filtrare şi 1 g norit (cărbune adsorbant) şi se menţine 2 ore în vapori fluenţi. După răcire se filtrează sub presiune redusă şi se trece printr-o coloană cu Amberlită IR—4B(OH). Soluţia aceasta se completează cu apă la 1 000 ml.

Soluţia conţine 50 g levuloză (fructoză) şi 50 g glucoză şi aduce un aport de 400 cal./l.

Este indicat nu numai ca furnizor de calorii, ci şi în cazurile de deshidratare hipertonică.

Perfuzii de lipide

Uneori este necesar să se completeze alimentaţia intravenoasă cu lipide, pentru a evita carenţele lipidice de tip deosebit (carenţă în acizi graşi), dar care nu se pot compara cu carenţele proteice sau glucidice. Se mai administrează lipide şi pentru a furniza organismului o sursă superioară energetică, deoarece ele au o valoare energetică mai mult decît dublă în comparaţie cu glucidele şi proteinele, respectiv 9,3 calorii faţă de 4,1 — 4,2.

Scanned with OKEN Scanner

Lipidele, administrate convenabil, nu sînt eliminate ca atare prin rinichi, evitîndu-se astfel „risipa" calorică observată cu soluţiile glucidice; pe de altă parte, emulsiile de lipide fiind lipsite practic de efecte osmotice, nu sînt iritante pentru endoteliul venos ca soluţiile hipertonice.

Realizarea de preparate perfuzabile din grăsimi pentru administrarea intravenoasă ridică numeroase probleme de tehnică farmaceutică, pentru a se obţine o dispersie de o mare fineţe şi stabilitate. Dispersiile insuficient de fin divizate pot duce la embolii grăsoase şi sînt greu metabolizate. Lipidele utilizate sînt obişnuit uleiul de seminţe de bumbac, de soia şi de sesam, deşi se pretează la fel de bine şi uleiul de măsline. Se observă astfel că numai o grupă restrînsă de lipide, în special fluide şi de provenienţă vegetală sînt utilizate. Uleiul de peşte nu a dat rezultate.

La prelucrarea unei emulsii injectabile, un rol important îl joacă emulgatorul, care trebuie să fie el însuşi metabolizat în organism, evitîndu-se în acest fel acţiunea nocivă asupra rinichilor în cursul excreţiei sale (175).

Dintre agenţii emulsionanţi propuşi pentru realizarea de perfuzii intravenoase de lipide se numără:

a) emulgatorii sintetici:

— monooleatul de poliglicerol (Demol);

— polisorbaţii;

— pluronicii (derivaţi de polipropilenpolietilenglicoli);

— tritoni (rezine polietilenice de p-octilfenolformaldehidă);

b) emulgatorii naturali:

— lecitinele de ou şi de soia purificate de cefaline (fosfatidilcolamine) şi parţial hidrogenate.

Ch. Vaille (34) a arătat riscul folosirii preparatelor care conţin pluronici concomitent cu preparate orale care conţin etilenglicoli. Pe de altă parte, gradul de hidrogenare a lecitinelor naturale prezintă o importanţă deosebită. Astfel, dacă acizii graşi nesaturaţi din constituţia lecitinei nu sînt suficient saturaţi, produsul este instabil faţă de acţiunea oxigenului din aer şi pot avea loc şocuri terapeutice; oxidată, ea poate produce reacţii pirogene.

Obişnuit se folosesc amestecuri de lecitină cu pluronic (în total 12-15 g ‰) pentru emulsionarea a 100—150 g ulei vegetal/litru. Aceste emulsii sînt uneori asociate cu glucoză, sorbitol sau glicerol.

Problema principală la prelucrarea emulsiilor intravenoase este dispersarea uleiului la dimensiunile chilomicronilor care au diametrul de 0,5 μ (faţă de cel al hematiilor care este de 7—8 μ).

Emulsiile perfuzabile trebuie să fie stabile atît la conservare (să nu rîncezească, să nu separe în straturi), cît şi în contact cu alte componente adăugate în cursul administrării. În general, adăugarea unui volum egal de etanol 96° sau a unei soluţii molare de clorură de sodiu nu trebuie să desfacă emulsia.

Emulsiile de lipide perfuzabile nu trebuie să producă modificări în compoziţia sîngelui şi să nu aglutineze hematiile.

Administrarea emulsiilor de lipide produce o creştere a lipidelor totale circulante dependent de cantitatea perfuzată. Nivelul ridicat se men-

Scanned with OKEN Scanner

ţine cel mult 3 ore de la administrare, apoi plasma sanguină este epurată treptat de lipide, pentru ca după 24 de ore să ajungă la normal.

Mecanismul epurării lipidelor din sînge implică o activitate normală a ficatului, plămînului şi splinei, care asigură fixarea grăsimilor în parenchimul hepatic şi în celulele Kupfer.

Lipidele injectate se comportă ca nişte chilomicroni care apar în sînge după o masă grasă şi care sînt constituiţi din trigliceride, fosfolipide, colesterol şi proteine. În acelaşi timp, plasma capătă însuşirea de a hidroliza trigliceridele, cînd acestea sînt legate de proteine. Această lipoproteinolipază (denumită şi *clearing factor*) este legată de prezenţa heparinei în sînge şi liberează lipază tisulară. Din acest motiv, o mare proporţie de lipide este fixată în plămîn, organ bogat în heparină.

Terapia cu lipide perfuzabile este contraindicată la gravide, deoarece prin formarea în placentă a unor depozite de grăsime se încetineşte metabolismul diaplacentar şi mai ales trecerea azotului.

Exemple de perfuzii cu emulsii de uleiuri vegetale:

	I	II	III	IV
Ulei de soia	100 g	—	—	—
Ulei de bumbac	—	150 g	—	100—150 g
Ulei de sesam	—	—	200 g	—
Lecitină de ou	12 g	—	—	—
Lecitină de soia hidrogenată	—	12 g	2 g	15 g
Pluronic F 68	—	3 g	—	—
Sorbitol	—	—	—	50 g
Glicerol	25 g	—	—	—
Glucoză	—	40 g	80 g	—
D. L. metionină	—	—	4 g	—
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml
Calorii/litru	1 100	1 600	—	1 240—1 650

Pentru conservare se utilizează tocoferolul. Emulsia este condiţionată în flacoane cu pereţi siliconaţi, sub atmosferă de azot sau dacă este mai concentrată (formula III) în fiole de 25 ml care se diluează în momentul administrării.

Perfuzie de manitol

Infusio mannitoli

	I	II	III
Manitol	50 g	100 g	200 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

Se dizolvă manitolul în apă, soluţia se filtrează şi se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Scanned with OKEN Scanner

Se păstrează ferit de lumină (176, 177).

Soluţia 50‰ este izotonică şi este cunoscută sub denumirea de soluţie **Fleig.** Soluţia 20% are viscozitatea 3,7 cP (178).

Manitolul nu este metabolizat, el este filtrat de glomeruli, dar nu este reabsorbit, de aceea este indicat ca diuretic osmotic în cazurile de edem cerebral şi în intoxicaţii cu somnifere. Pierderile de lichide şi electroliţi antrenate prin utilizarea manitolului trebuie să fie compensate în totalitate.

Perfuzie de sorbitol

Infusio sorbitoli

	I	II
Sorbitol	50 g	100 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml

Sorbitolul se dizolvă în apă, soluţia se filtrează şi se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Spre deosebire de glucoză şi levuloză, sorbitolul nu se caramelizează la sterilizare (179).

Sorbitolul nu conţine grupe reducătoare; el este oxidat în ficat sub acţiunea sorbitdehidrogenazei la fructoză. Hidrogenul eliberat reduce DPN la DPNH, ceea ce explică acţiunea sa anticetogenă. Pe de altă parte, fructoza rezultată este utilizată independent de insulină sau este transformată de ficat în glicogen. Acţiunea sa energetică este mai întîrziată. Spre deosebire de glucoză şi fructoză, sorbitolul nu oboseşte ficatul şi nefiind reabsorbit de tubii renali la doze ridicate are o acţiune osmotică şi diuretică, retrăgînd prin eliminarea sa ionii de sodiu, de clor şi apa din interstiţii.

Perfuzie de xiloză

Infusio xylosi

	I	II	III
Xiloză	50 g	100 g	400 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

Se dizolvă xiloza în apă, soluţia se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează de 3 ori la 100°.

Xiloza este un poliol (pentita), utilizat în metabolismul hidraţilor de carbon, independent de insulină. Ea furnizează 4,06 cal./g, fiind indicată ca energetic. Are o puternică acţiune anticetogenă şi se poate administra la diabetici. Se foloseşte numai intravenos.

4. Perfuzii folosite în metabolismul reconstituant

Încă de la sfîrşitul secolului al IX-lea, concepţiile asupra proceselor digestiei recunoşteau existenţa acizilor aminaţi ca produşi finali ai digestiei

Scanned with OKEN Scanner

proteinelor în tubul digestiv. Mai tîrziu, ei au fost puşi în evidenţă şi în sînge. Ca o consecinţă logică, a rezultat din aceste constatări ideea că ar fi posibilă o alimentaţie prin administrare intravenoasă de acizi aminaţi. La sfîrşitul secolului trecut apar încercări de a se perfuza cazeină sau alte proteine hidrolizate, care s-au soldat cu rezultate îmbucurătoare, dar de cele mai multe ori cu eşecuri.

În perioada 1904 — 1910, Abderhalden şi şcoala sa au reluat aceste cercetări atît de importante pentru metabolism, realizînd hidrolizate de proteine pe cale enzimatică, pe care le-a administrat la cîini fistulizaţi.

Cercetările lui Abderhalden au mai demonstrat că anumiţi acizi aminaţi, cum este prolina sau arginina, nu prezintă importanţă deosebită pentru valoarea nutritivă a proteinei.

Astfel de acizi aminaţi se numesc astăzi neesenţiali. După anul 1930, Rose a adus contribuţii foarte importante prin identificarea unor acizi aminaţi esenţiali. Abia după anul 1940, cercetători americani conduşi de Elman au făcut progrese în domeniul hidrolizatelor de proteine. Prin lărgirea gamei de substanţe perfuzabile cu aceste preparate au început să se cunoască şi inconvenientele lor, datorită apariţiei de fenomene secundare, ca : ameţeli, greţuri, vărsături, dureri de cap, frisoane şi chiar stări de colaps. Aceste fenomene se datorau fie moleculelor mari de proteine nehidrolizate, fie amoniacului eliberat în timpul hidrolizei care are un efect toxic.

În decursul timpului s-a mai observat încă un fapt care acţiona nefavorabil. Dacă împreună cu acizii aminaţi nu se administrează concomitent şi alte surse suficiente de energie, mai ales hidraţi de carbon, aminoacizii vor fi folosiţi în mare măsură în metabolismul energetic şi nu mai ajung să fie folosiţi în metabolismul reconstituant. De aceea s-a născut ideea ca soluţiile de acizi aminaţi să se asocieze cu glucoză sau fructoză. Mai tîrziu au început să apară şi dezavantajele acestor asocieri, datorită grupărilor aldehidice sau cetonice care reacţionează cu grupările amino din acizii aminaţi. Această reacţie, cunoscută sub numele de *reacţia Maillard*, decurge repede la căldură (în timpul sterilizării), dar ea are loc şi la temperatura camerei, într-un ritm mai lent. Din reacţie rezultă mai mulţi compuşi, printre care : furfurol, hidroximetilfurfurol, metilglioxal şi alţii. Lang a demonstrat şi o creştere a toxicităţii acizilor aminaţi astfel combinaţi.

Christensen a dovedit că sterilizarea unui hidrolizat de proteine în prezenţa glucozei sau fructozei conduce la scăderea valorii preparatului. Singura ieşire din această situaţie este fie administrarea separată a glucozei, fie înlocuirea glucozei şi fructozei cu sorbitol, cînd reacţia Maillard nu mai are loc.

După anul 1945 s-au încercat perfuzii cu soluţii de acizi aminaţi puri, cînd s-au obţinut preparate de o mai bună valoare biologică şi mai bine tolerate.

În trecut se credea că acizii aminaţi racemici ar fi mai toxici, datorită acizilor aminaţi dextrogiri. Cercetările publicate mai tîrziu au arătat rezultate surprinzătoare, dovedind că formele dextrogire sînt mai puţin toxice decît formele levogire. Se cunoaşte că acizii aminaţi din organismul uman aparţin seriei levogire, deşi s-au întîlnit în natură şi acizi aminaţi dextrogiri.

Scanned with OKEN Scanner

Pe baza unor cercetări bazate în special pe cromatografie, s-a stabilit că proteinele organismului uman sînt constituite din aproximativ 22 acizi aminaţi diferiţi. Un număr relativ mare de acizi aminaţi pot fi sintetizaţi de organismul uman, dacă alimentaţia conţine suficient azot aminic. Organismul nu poate sintetiza anumiţi aminoacizi şi îndeosebi pe cei esenţiali. De aceea trebuie introduşi necondiţionat prin alimentaţie. În alimentaţie sînt indispensabili 8 aminoacizi, denumiţi aminoacizi exogeni sau *esenţiali*: leucina, izoleucina, lizina, fenilalanina, metionina, treonina, triptofanul şi valina. Arginina şi histidina pot fi sintetizate uneori într-o măsură limitată şi trebuie introduse suplimentar, cu prioritate, în organismul infantil, datorită necesarului mare în timpul procesului de creştere. Aceşti doi aminoacizi din urmă se numesc, din această cauză, *semiesenţiali*. Toţi ceilalţi aminoacizi pot fi sintetizaţi de către organism din hidraţi de carbon şi din grupări aminice. Ei pot fi substituiţi între ei, în cursul metabolismului, şi sînt denumiţi aminoacizi *neesenţiali*, respectiv endogeni.

Una dintre principalele condiţii pe care trebuie să le îndeplinească perfuziile destinate alimentaţiei parenterale constă în asigurarea unei balanţe echilibrate a acizilor aminaţi. Pe lîngă acizii aminaţi esenţiali, pentru sinteza proteinelor umane sînt necesari şi acizi aminaţi neesenţiali, într-o cantitate satisfăcătoare, sub formă de sursă de azot nespecifică.

Pentru a ne da seama de valoarea raportului în care trebuie să se găsească acizii aminaţi esenţiali, s-a reprezentat simbolic o peptidă care este redată sub forma unui vas cu peretele constituit din mai multe laturi, fiecare latură corespunzînd unui acid aminat esenţial (fig. 29). Lăţimea fiecărei laturi urmăreşte să pună în evidenţă proporţiile diferite de acizi aminaţi care intră în structura peptidei. Dacă se administrează numai jumătate din necesarul dintr-un acid aminat, atunci se valorifică din tota-

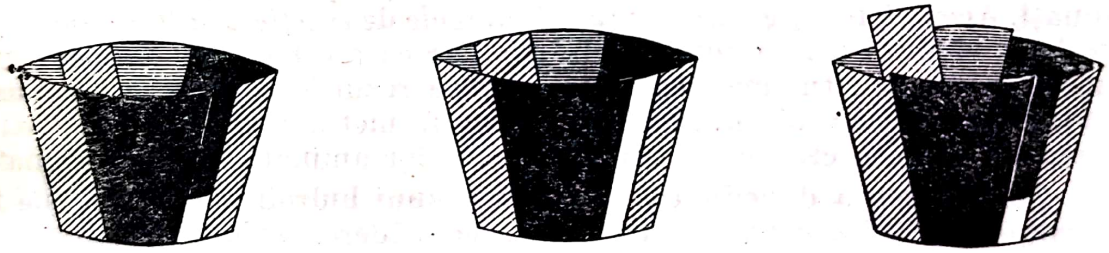

Fig. 29. — Schema unei polipeptide.

lul restului de aminoacizi, tot numai jumătate. În schemă se observă o latură numai pe jumătate, care lasă să se scurgă jumătate din conţinutul său. Situaţia nu se modifică chiar dacă unul sau mai mulţi din restul acizilor aminaţi se găsesc în cantităţi mai mari. Din acest motiv, hidrolizatele de proteine nu au valoarea scontată în cazul cînd proteinele folosite ca materie primă nu conţin acizi aminaţi în proporţii optime sau cînd un acid aminat lipseşte complet.

Pentru caracterizarea valorificării diferitelor proteine, s-a introdus noţiunea de bilanţ minim care reprezintă cantitatea dintr-o anumită pro-

Scanned with OKEN Scanner

tɔină ce este suficientă pentru a menține echilibrul arătat. S-a demonstrat, de exemplu, la cîine, că bilanțul s-a putut echilibra prin administrarea a 80—90 mg azot lactalbuminic/kilocorp, în timp ce din azot cazeinic au fost necesare 130—140 mg/kilocorp.

Mai mulți autori au demonstrat că o parte din acizii aminați esențiali, sub formă racemică, pot fi valorificați ca o sursă de azot nespecifică. Au apărut destule cercetări care combat astăzi legenda privind toxicitatea aminoacizilor D, iar lucrările lui Trémolières și colab. au demonstrat că un preparat care conține numai acizi aminați esențiali sub formă de racemați este tot atît de valoros, din punct de vedere biologic, ca și proteinele din carne sau din lapte.

Este interesant de semnalat că în prezența piridoxinei, diferite forme D pot fi transformate în forme L. De asemenea, s-a arătat că omogenate de rinichi de șobolani izomerizează formele D ale unor acizi aminați. Desigur, trebuie reflectat dacă nu cumva, la o supraofertă de forme D, este suprasolicitată capacitatea organismului de stereoizomerizare și dacă din această cauză sînt preferate în măsură largă formele L sau un amestec din ambele forme.

Asocierea de arginină mărește toleranța preparatelor prin suprimarea creșterii amoniacului, provocat de unii acizi aminați, influențînd ciclul Krebs care duce la formarea ureii din amoniac.

După cum s-a mai amintit, există o corelație strînsă între metabolismul acizilor aminați și vitamine. Mai ales vitaminele din grupa B, ca lactoflavina, piridoxina, nicotinamida, joacă un rol important, deoarece unele procese metabolice au loc prin intermediul lor. În general, necesarul de vitamine crește paralel cu administrarea azotului aminic.

Lactoflavina se intercalează în unele reacții de metabolism sub forma așa-numitor fermenți galbeni. Piridoxina constituie grupul prostetic al decarboxilazei și ia parte la sinteza acizilor aminați neesențiali și la valorificarea formelor D.

Christensen a dovedit că piridoxina participă la transportul acizilor aminați în celule, avînd loc temporar formarea unui transportor cu ajutorul căruia este pilotat prin bariera osmotică.

Piridoxina-fosfat participă ca grupare prostetică a transaminazei.

Nicotinamida are de asemenea legături cu metabolismul triptofanului și face parte din două codehidrogenaze ca grupare prostetică.

Dintre minerale, un rol important îl au magneziul și potasiul în metabolismul proteinelor. Despre magneziu se știe că este componenta multor enzime și lipsa lui duce la tulburări importante în metabolismul proteinelor și al hidraților de carbon, însoțite de fenomene care periclitează viața.

Trebuie accentuată însă importanța deosebită pe care o are potasiul. El se găsește în special în lichidele celulare și activează unele sisteme enzimatice, mai ales în cazul oxidărilor biologice și al glicolizei. În mod secundar, lipsa de potasiu aduce îngrădiri ale capacității motrice a tractului gastrointestinal pînă la paralizii intestinale.

Observații foarte interesante s-au făcut între metabolismul potasiului și cel al hidraților de carbon, favorizînd sinteza glicogenului.

Scanned with OKEN Scanner

Un rol preponderent îl joacă potasiul în sinteza proteinelor, fără de care nu se poate realiza un bilanţ pozitiv azotat.

Desigur că un rol important au şi anabolizanţii de sinteză, care împreună cu vitaminele şi substanţele minerale colaborează la o cît mai judicioasă utilizare a acizilor aminaţi.

Din cele arătate rezultă astăzi necesitatea ca la hidrolizatele de proteine să se asocieze vitamine din grupul B, săruri de potasiu şi de magneziu, precum şi substanţe energetice.

Exemple de perfuzii folosite în metabolismul reconstituant

Asemenea perfuzii se pot grupa în : hidrolizate de proteine şi amestecuri de aminoacizi puri.

Perfuzii cu hidrolizate de proteine

Hidrolizatele de proteine rezultă prin digestie enzimatică sau acidă a proteinelor, susceptibile a furniza aminoacizi indispensabili construcţiei sau întreţinerii ţesuturilor organismelor care nu-i pot sintetiza.

Materia primă folosită pentru obţinerea hidrolizatelor proteice trebuie să conţină majoritatea aminoacizilor fundamentali.

Într-o asemenea hidroliză, oricît de menajată, este dificil ca operaţia să fie astfel condusă încît scindarea să fie totală şi aminoacizii să se obţină în totalitate şi intacţi. În timpul operaţiei, o parte din acizii aminaţi pot fi descompuşi şi preparatul pierde astfel din calităţile sale.

Hidroliza poate fi : acidă, alcalină sau enzimatică.

Hidroliza acidă este folosită mai frecvent şi la aceste hidrolizate trebuie să se adauge totdeauna şi triptofan pentru a înlocui pe cel distrus în timpul hidrolizei. Cu alte cuvinte, paralel cu hidroliza proteinelor, trebuie să se prepare şi triptofanul sintetic care se adaugă hidrolizatului.

Hidroliza alcalină are dezavantajul că produce racemizarea aminoacizilor, ceea ce reduce valoarea alimentară şi în plus distruge arginina, cistina şi treonina.

Hidroliza enzimatică se efectuează sub acţiunea enzimelor proteolitice care degradează proteinele pînă la anumite stadii şi care diferă în funcţie de enzimă.

Această operaţie, deşi ar părea cea mai indicată, fiind vorba de un proces asemănător celui fiziologic, devine o operaţie complicată. Pentru a produce o hidroliză cît mai avansată este nevoie de acţiunea succesivă a mai multor enzime.

Din această cauză, hidroliza enzimatică este de lungă durată şi de aceea apare riscul contaminării bacteriene şi al formării pirogenelor.

Hidrolizatele se întrebuinţează în anabolismul diminuat, în stări de denutriţie gravă şi la copiii care prezintă stări alergice la alimentaţia lactată.

Administrarea intravenoasă este indicată numai cînd nu este posibilă administrarea orală şi în aceste cazuri adăugarea de glucoză este indispensabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Dăm mai jos formula unei soluţii injectabile:

Hidrolizat de proteine	30	g
Glucoză	50	g
Clorură de sodiu	3	g
Clorură de potasiu	0,005	g
Clorură de calciu	0,04	g
Clorură de magneziu	0,04	g
Apă la	1 000	ml

Dintre hidrolizatele de proteine, cel mai folosit este *hidrolizatul de cazeină*. Acesta se poate obţine fie printr-o hidroliză enzimatică, fie printr-o hidroliză acidă. În cazul hidrolizei enzimatice, se supune cazeina acţiunii succesive a enzimelor pancreatice şi apoi a celor din extractul intestinal.

Hidrolizatul de cazeină se amestecă sub continuă agitare cu acid sulfuric 5 *N*. Amestecul se încălzeşte timp de 10—16 ore la 1,5 atmosfere în autoclav.

În lipsă de autoclav, hidroliza se poate efectua într-un balon cu refrigerent ascendent timp de 20—30 de ore, sfîrşitul reacţiei stabilindu-se prin dispariţia reacţiei biuretului.

Produsul rezultat se filtrează la cald şi se decolorează cu cărbune. Apoi se spală cu apă caldă. Filtratele se reunesc, se încălzesc la 80° şi se adaugă var stins pînă la pH 4,5. Se filtrează la vid şi se spală reziduul cu apă caldă.

Filtratele reunite se încălzesc la 80° şi se tratează cu hidroxid de bariu pînă la pH 7. Se filtrează la vid şi se îndepărtează ionul bariu cu acid sulfuric.

Filtratul se concentrează pînă la apariţia unui precipitat cristalin.

Deoarece prin această hidroliză triptofanul se distruge, se adaugă triptofan sintetic în proporţie de 0,15%.

Soluţia injectabilă se obţine dizolvînd aminoacizii, la care se adaugă şi triptofan în acid clorhidric normal. Soluţia obţinută se tamponează cu acetat de sodiu la pH 4. Apoi se diluează cu apă şi se sterilizează.

Perfuzii cu amestecuri de aminoacizi puri

În terapia reconstituantă este necesar un aport de aminoacizi care poate ajunge, după caz, la 100—125 g şi chiar mai mult pe zi sub forma unei perfuzii cu 30—100 $g^0/_{00}$ aminoacizi.

La formularea unei perfuzii cu aminoacizi trebuie să se ţină seama de cîteva reguli şi anume:

— soluţia trebuie să conţină atît aminoacizii esenţiali care iau parte la reconstituirea proteinelor deficitare, cît şi unii aminoacizi neesenţiali care asigură necesarul de azot nespecific;

— afară de aminoacizi şi în vederea unei bune utilizări a acestora, soluţia trebuie să conţină şi substanţe energetice furnizoare de calorii în suficientă măsură pentru a putea avea loc sinteza proteinelor;

— este indispensabilă adăugarea de vitamine din grupa B, precum şi vitamina C şi rutozid;

Scanned with OKEN Scanner

— ca vehicul, se va folosi o soluţie de electroliţi, din care nu trebuie să lipsească ionul potasiu şi ionul magneziu;

— un adaos de acid malic (malat$^-$) este recomandat în ultimul timp pentru favorizarea eliminării azotului neutilizat.

Proporţiile în care fiecare aminoacid esenţial intră în compoziţia soluţiilor reconstituante cu aminoacizi sînt asemănătoare acelora din proteinele naturale (ou, lapte de femeie).

Necesarul organismului în aminoacizi este redat în tabelul XV:

Tabelul XV

Aminoacidul	La sugar mg/kilocorp	La tineri	
		bărbaţi	femei
		mg/zi	
Histidină	32	—	—
Izoleucină	90	700	450
Leucină	120	1 100	620
Lizină	90	800	500
Fenilalanină	90 *a*	1 100 *b*	200 *d*
		300 *c*	
Metionină	85 *e* 65 *f*	1 100 *g*	350 *i*
		200 *h*	
Treonină	60	500	305
Triptofan	30	250	157
Valină	93	800	650

Cantităţile trecute în tabel pot varia în prezenţa altor acizi aminaţi, după cum urmează:

a — în prezenţa de 175 mg tirozină/kg;
b — în absenţa de tirozină;
c — în prezenţa a 1 100 mg tirozină/zi;
d — în prezenţa a 900 mg tirozină/zi;
e — în prezenţa a 15 mg cistină/kg;
f — în prezenţa a 50 mg cistină/kg;
g — în absenţa de cistină;
h — în prezenţa a 810 mg cistină/zi;
i — în prezenţa a 200 mg cistină/zi.

La prepararea perfuziilor cu aminoacizi puri trebuie să se ţină seama de raportul care trebuie să existe între aceştia.

Astfel, DL fenilalanina trebuie să reprezinte 20% din total, DL valina 16%, DL izoleucina 16%, L leucina 12%, L lizina 10%, DL treonina 10% şi DL triptofanul 5%.

Industria prelucrează perfuzii cu aminoacizi de diferite concentraţii: 3, 5 şi 10%. Concentraţia 5% este curent utilizată, soluţia 3% fiind rezervată copiilor, iar soluţia 10% numai în cazuri grave. Viteza de perfuzare: 40—80 picături/min. la soluţiile 3 şi 5% şi mult mai lentă la soluţia 10%.

Aminoacizii nespecifici curent utilizaţi sînt: arginina, histidina, alanina, glicina şi prolina. Dintre aceştia, alanina şi prolina sînt indispen-

Scanned with OKEN Scanner

sabili pentru a asigura utilizarea totală a glicinei, de aceea aceşti doi aminoacizi sînt consideraţi de unii autori ca semiesenţiali.

Raportul între aminoacizii esenţiali şi cei neesenţiali este de 1 : 2. Acest exces de aminoacizi neesenţiali este important pentru a asigura necesarul de azot nespecific, permiţînd utilizarea aminoacizilor esenţiali în totalitate numai la metabolizarea substanţelor proteice. Dacă acest raport nu este respectat, o parte din aminoacizii esenţiali sînt utilizaţi ca azot nespecific şi preparatul nu-şi atinge scopul.

Nu se recomandă, ca aminoacizi nespecifici, acidul asparaginic, acidul glutamic, glutamina şi serina, care sînt insuficient utilizaţi. De asemenea, dacă este necesar un aport mărit de aminoacizi, această mărire se va realiza pe seama alaninei şi prolinei şi mai puţin pe seama glicinei.

Este important ca aportul de glicină să nu depăşească capacitatea de reabsorbţie tubulară a acesteia. De aceea, preparatele care conţin aminoacizi au în compoziţia lor cel mult 30‰ glicină.

O bună utilizare a aminoacizilor necesită o energie care este asigurată printr-un aport de substanţe energetice, alcool, glucoză, sorbită, xilită etc.

Obişnuit se adaugă 50—100 g sorbită sau amestec de părţi egale sorbită şi xilită la 1 000 ml soluţie perfuzabilă.

Se preferă sorbita în locul glucozei, deoarece sorbita, ca şi xilita, este foarte stabilă, compatibilă cu majoritatea componentelor perfuziilor.

Ambii polioli sînt metabolizaţi de acelaşi sistem enzimatic. Asocierea sorbită-xilită prezintă însă o gamă mai mare de metaboliţi decît sorbita singură; sorbita se metabolizează prin faza de fructoză, iar xilita este utilizată în aşa-numitul ciclu acid glicuronic-xiluloză.

Dacă este necesară mărirea aportului caloric, se poate asocia soluţiei de aminoacizi şi polioli încă 30—50 g‰ alcool etilic. Fiecare 10 g alcool furnizează 72 cal. (10 ml alcool = 8 g = 58 cal.).

Obişnuit, soluţiile perfuzabile reconstituante cu aminoacizi conţin şi vitamine, după cum s-a mai arătat.

Aceste vitamine sînt acidul ascorbic, inozita, nicotinamida, piridoxina, riboflavina, rutina.

Proporţiile acestora variază de la un produs la altul, fiind cuprinse între 2—5 mg riboflavină, 40—60 mg piridoxină şi nicotinamidă, 200—250 mg rutină şi 400—500 mg inozită şi acid ascorbic/litru.

Acidul ascorbic şi rutina normalizează permeabilitatea capilarelor şi măresc capacitatea de luptă a organismului; piridoxina are un rol important în metabolismul albuminelor, favorizînd transportul aminoacizilor prin membranele celulare, intervenind în reacţiile de transaminare şi alături de nicotinamidă sub forma de coenzime, ajutînd procesele metabolice amintite. Piridoxina, alături de arginină, are un rol important în procesul de dezintoxicare cu amoniac.

Riboflavina intervine în procesele redox, ajutînd la normalizarea acestora în respiraţia celulară.

La prelucrarea soluţiei perfuzabile de aminoacizi se foloseşte ca vehicul o soluţie cu electroliţi, conţinînd ionii Na^+, K^+, Mg^{2+}, Cl^-, acetat$^-$, malat$^-$ etc., din care însă nu trebuie să lipsească ionii de potasiu şi anionul malat.

Scanned with OKEN Scanner

Ionul K este indispensabil în sinteza albuminelor şi a glicogenului, iar ionul malat s-a dovedit a fi foarte important în mărirea capacităţii de transformare a aminoacizilor în sintetizarea ATP, precum şi datorită sinergismului cu arginina în mecanismul de eliminare a azotului neutilizat.

Formulele de perfuzii cu aminoacizi sînt foarte variate. Ele diferă îndeosebi în ceea ce priveşte componentele hidrocarbonate, electroliţii, vitaminele şi alte adaosuri.

În tabelul XVI sînt prezentate cîteva formule industrializate sub diferite nume depuse :

Tabelul XVI

	I	II	III	IV	V	VI
	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)
DL lizină	2,03	2,00	1,60	1,0	2,0	4,0
L leucină	2,30	2,30	2,20	1,2	2,4	4,8
DL metionină	2,50	2,40	2,20	1,5	3,0	6,0
DL izoleucină	1,50	1,50	1,40	1,6	3,2	6,4
DL fenilalanină	2,30	2,30	2,20	2,0	4,0	8,0
DL treonină	1,20	1,20	1,00	1,0	2,0	4,0
DL triptofan	0,75	0,50	0,50	0,5	1,0	2,0
DL valină	1,70	1,70	1,60	1,6	3,2	6,4
L arginină	3,10	3,10	3,10	3,1	6,2	12,4
L histidină	1,00	1,00	1,00	0,5	1,0	2,0
glicină	25,00	25,00	25,00	12,0	14,0	28,0
DL alanină	—	—	—	3,0	6,0	12,0
L prolină	—	—	—	1,0	2,0	4,0
Total proteine	*43,38 g*	*43,00 g*	*41,8 g*	*30,0 g*	*50,0 g*	*100,0 g*
Sorbitol	100 g	100 g	100 g	50 g	100 g	100 g
Total glucide	*100 g*	*100 g*	*100 g*	*50 g*	*100 g*	*100 g*
Na^+	35 mEq	0,920 g	—	35 mEq	35 mEq	35 mEq
K^+	25 mEq	0,975 g	—	25 mEq	25 mEq	25 mEq
Mg^{2+}	5 mEq	0,061 g	—	5 mEq	5 mEq	5 mEq
CH_3COO^-	35 mEq	2,065 g	—	35 mEq	35 mEq	35 mEq
Cl^-	60 mEq	2,140 g	—	10 mEq	38 mEq	93 mEq
$Malat^-$	—	—	—	22 mEq	22 mEq	22 mEq
Lactat de sodiu	—	—	3,92 g	—	—	—
Clorură de potasiu	—	—	1,86 g	—	—	—
Clorură de magneziu $6H_2O$	—	—	0,51 g	—	—	—
Acid ascorbic	—	150 mg	150 mg	400 mg	400 mg	—
Mezoinozitol	—	1 g	1 g	500 mg	500 mg	500 mg
Nicotinamidă	—	10 mg	10 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Piridoxină HCl	—	2 mg	2 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Tiamină	—	8 mg	8,6 mg	—	—	—
Riboflavină	—	1 mg	1,4 mg	2,5 mg	2,5 mg	—
Rutină	—	—	—	200 mg	200 mg	—

5. Perfuzii de soluţii coloidale înlocuitoare de plasmă

Pînă la cel de al doilea război mondial, pierderile de sînge cauzate de un accident sau de un act operator erau înlocuite prin transfuzie directă

Scanned with OKEN Scanner

din vena unui individ sănătos (donator) în vena bolnavului (primitor), cu ajutorul unei seringi speciale.

Transfuzia directă de sînge prezenta numeroase inconveniente: dificultatea de a găsi un donator cînd cerinţele terapeutice impuneau transfuzia, numeroase accidente rezultate din operaţia de recoltare a sîngelui de la donator şi imediata lui administrare la bolnav. Acest sistem de transfuzie mai prezenta neajunsul că necesita un timp relativ mare pentru determinarea grupei sanguine a donatorului şi a bolnavului.

Un progres însemnat îl constituie utilizarea sîngelui conservat care se poate stoca timp de 20—30 de zile.

Sîngele conservat trebuie să prezinte o compatibilitate de grup sanguin faţă de sîngele primitorului (bolnavului), cu excepţia sîngelui conservat provenit de la donator universal (grupa 0) şi care se poate administra la orice bolnav, independent de grupa sanguină.

Pe lîngă inconvenientul incompatibilităţii de grup sanguin, sîngele conservat se păstrează un timp scurt, după 20 de zile începînd să manifeste semne de alterare prin hemoliza globulelor roşii.

Neajunsul compatibilităţii de grup sanguin a fost îndepărtat prin înlocuirea sîngelui conservat cu plasmă defibrinată. Aceasta păstrează caracterele imunologice, enzimatice şi celelalte componente ale sîngelui, cu excepţia globulelor care sînt îndepărtate după sedimentare.

Plasma are deci avantajul că se poate administra oricărui bolnav fără să fie nevoie să se determine grupul sanguin şi are o durată de valabilitate mai mare ca a sîngelui conservat. În scopuri speciale, ea se poate stoca pe timp îndelungat după liofilizare.

Sîngele conservat sau plasma nu se poate procura în cantităţi mari, deoarece provine de la adulţi sănătoşi, recrutarea donatorilor sănătoşi fiind relativ dificilă.

Lichidele pierdute din organism pot fi înlocuite cu soluţii saline care au însă dezavantajul că sînt eliminate rapid. Încă din primul război mondial s-a născut ideea de a se administra o soluţie coloidală care să conţină un coloid hidrofil şi să menţină lichidele administrate intravenos cît mai multă vreme în circuitul vascular (180).

În cel de al doilea război mondial s-a folosit un coloid sintetic, polivinilpirolidona (PVP), cu o greutate moleculară de 40 000. Soluţia de polivinilpirolidonă 3,5% are viscozitate apropiată de a sîngelui şi este izotonizată cu clorură de sodiu; ea înlocuieşte plasma cu rezultate bune şi de aceea asemenea soluţii sînt denumite şi „înlocuitori de plasmă".

Polivinilpirolidona nu este metabolizată de organism şi este excretată lent ca atare în timp de mai multe zile.

Soluţia de PVP s-a folosit ca înlocuitoare de plasmă timp de aproape două decenii şi a fost părăsită astăzi datorită faptului că ea conţine şi molecule mari putînd atinge o greutate moleculară de 800 000. Din acest motiv nu se poate repeta tratamentul cu o soluţie de PVP pe o perioadă mai îndelungată

Înlocuitorii de plasmă mai sînt cunoscuţi astăzi şi sub numele de „Plasma espander".

Scanned with OKEN Scanner

Printr-un „espander" al plasmei se înţeleg soluţiile care după perfuzare determină o creştere a volumului plasmatic superioară cantităţii de lichid perfuzat, făcînd apel la plasma rămasă în capilare. Se poate folosi ca înlocuitor de plasmă orice coloid care poate înlocui masa sanguină pierdută, pe timp de mai multe ore sau zile. Substanţele folosite în acest scop trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

— să dea o soluţie coloidală asemănătoare cu plasma în anumite concentraţii ;

— să se metabolizeze în organism sau să poată fi eliminată în timp de cîteva zile ;

— să nu aibă caractere antigenice ;

— să nu aglutineze globulele roşii.

Foarte bune rezultate au dat soluţiile de dextran.

Aceste soluţii au avantajul că nu prezintă incompatibilităţi de grup, cum se întîmplă cu sîngele, nu provoacă hepatite serice şi nu prezintă incompatibilităţi cu soluţiile de electroliţi sau cu alte preparate folosite în terapia intravenoasă.

Dextranul este un polizaharid cu greutate moleculară, care variază după proveniență. Astfel, dextranul suedez se prezintă sub două forme : Macrodex, cu o greutate moleculară în jur de 70 000 şi Rheomacrodex, cu o greutate moleculară în jur de 40 000 ; dextranul englez se prezintă sub trei forme, cu greutăţi moleculare medii de 40 000, 110 000 şi 150 000.

Dextranul se obţine pe cale de biosinteză, cu ajutorul unor microorganisme (*Leuconostoc mezenteroides*) cultivate pe medii de zaharoză. În prima etapă, zaharoza este scindată în glucoză şi levuloză de către aceşti germeni şi în cea de a doua etapă moleculele de glucoză sînt polimerizate sub influenţa enzimei, formînd un lanţ. În aceste lanţuri, legăturile glucozidice se găsesc între atomii de carbon 1 şi 6, dar lanţurile laterale sînt fixate la legăturile dintre atomii 1 şi 3 sau 1 şi 4.

Rezultă astfel un polizaharid cu greutate moleculară de peste 1 000 000, insolubil, care este supus după aceea unei hidrolize în anumite condiţii. Produsul hidrolizat este apoi fracţionat spre a se obţine greutatea moleculară dorită.

La separarea fracţiunilor, pentru scopuri farmaceutice, se obţin amestecuri de molecule cu diferite greutăţi moleculare, în care trebuie să predomine fracţiunea cu greutatea moleculară declarată. Aşa, de exemplu, pentru dextranul cu greutate moleculară de 70 000 se admite $\pm 10\%$ dextran cu greutate moleculară pînă la maximum 125 000 şi pînă la minimum 25 000 (181).

Soluţia de dextran cu greutate moleculară 70 000 (Macrodex) în concentraţie de 6% în ser fiziologic are viscozitatea relativă, 5 cps ; este incoloră şi se poate păstra cîţiva ani. Perfuzată în organism, restabileşte masa de lichid şi favorizează menţinerea apei în organism. După 24 de ore se mai găseşte în organism 50—60% din cantitatea administrată, în timp ce dextranul cu greutate moleculară 40 000 se elimină în cea mai mare parte din organism în timp de 24 de ore.

În cazul dextranului (gr. mol 70 000), moleculele mici se elimină nemodificate în urină, iar cele mari sînt metabolizate lent.

Scanned with OKEN Scanner

Cu cît greutatea moleculară a dextranului creşte, cu atît preparatul predispune la riscuri. Moleculele mari de dextran pot aglutina eritrocitele, iar pe de altă parte au caracter antigenic, putînd declanşa şocuri.

Aceste din urmă accidente se petrec în special la bolnavii care au infecţii cu salmonela sau pneumococi, al căror antigen specific este tot de natură polizaharidică.

Dextranul cu greutate moleculară mare este un bun substituent de plasmă şi produce o mărire a volumului plasmatic pe o perioadă lungă de timp.

Dextranul cu greutate moleculară 40 000 este indicat în boli vasculare, pentru ameliorarea circulaţiei periferice şi în prevenirea şi combaterea microcirculaţiei în şoc (182).

Exemple de perfuzii cu substituenţi de plasmă

Perfuzie de alginat de sodiu
Infusio natrii alginati

Alginat de sodiu	3 g
Glucoză	50 g
Apă la	1 000 ml

Se dispersează alginatul de sodiu în apă caldă, după completă dizolvare se adaugă glucoza, soluţia se filtrează, se repartizează în flacoane şi se sterilizează de 3 ori la 100°.

Lichid limpede, slab gălbui.

Alginatul de sodiu este sarea sodică a acidului alginic $(C_6H_8O_6)n$, polimer al acidului mannuronic, cu o greutate moleculară de aproximativ 15 000.

Perfuzia are viscozitatea relativă de 1,8—2,0 cps, pH-ul 7,0—7,1 şi punctul de congelare sub 2°.

Este folosit ca substituent de plasmă sub formă de perfuzie, 300—500 ml/oră.

După unii autori, alginatul de sodiu influenţează şi producerea de celule sanguine de către măduva osoasă şi nu are efecte asupra rezistenţei eritrocitelor, măreşte producerea de anticorpi şi reduce timpul de coagulare a sîngelui. Facilitează utilizarea completă a zahărului şi reduce glicozuria.

Moleculele de alginat de sodiu sînt disociate în soluţie, de aceea perfuzia nu provoacă şoc coloidal. Perfuzia nu măreşte acumularea de lichide extracelulare.

În ceea ce priveşte toleranţa, nu are efecte nocive asupra ficatului şi rinichilor şi nu provoacă glicozurie. În comparaţie cu soluţiile izotonice şi izoionice (soluţia Tyrode), nu creşte diureza (decît în limite mult mai mici).

Alginatul de sodiu este scindat de enzimele din ser şi sub această formă restabileşte funcţia fizico-chimică a proteinelor din plasmă şi previne catabolismul proteinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Perfuzie de dextran

Infusio dextrani

Dextran (gr. mol 70 000)	60 g
Clorură de sodiu	9 g
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă dextranul şi clorura de sodiu în apă, soluţia se filtrează şi se sterilizează.

În cazurile în care se urmăreşte un efect relativ trecător şi dirijat specific spre ameliorarea circulaţiei capilare, se foloseşte dextranul cu greutate moleculară mai mică, ca în exemplele de mai jos :

	I	II
Dextran (gr. mol 40 000)	100 g	100 g
Glucoză	50 g	—
Clorură de sodiu	—	9 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml

Industria furnizează asemenea perfuzii cu dextran sub diferite nume depuse.

Un exemplu de perfuzie complexă cu dextran este următoarea formulă :

Dextran (gr. mol 40 000)		40 g
Sorbitol		20 g
Rutină		0,3 g
Acid ascorbic		0,3 g
Na^+	(125 mEq/l)	2,87 g
K^+	(5 mEq/l)	0,20 g
Cl^-	(90 mEq/l)	3,19 g
Acetat	(40 mEq/l)	2,36 g
Apă la		1 000 ml

În această formulă, rolul rutinei şi al acidului ascorbic este acela de a favoriza circulaţia capilară, mărind rezistenţa acestora. Sorbitolul şi acetatul de sodiu previn şi combat acidoza metabolică instalată în stările de şoc legate de sîngerare, traume sau arsuri.

Perfuzie de gelatină

Infusio gelatinae

Gelatină	40 g
Apă la	1 000 ml

Dezavantajul net al gelatinelor în general îl reprezintă faptul că în această grupă de macromolecule, greutatea moleculară critică pentru apariţia agregărilor de eritrocite este mult mai scăzută decît la dextran.

Scanned with OKEN Scanner

De aceea este imposibil să se folosească gelatine cu o greutate moleculară într-atît de ridicată, încît să se asigure menţinerea pentru o durată suficientă în sistemul vascular.

Preparatele de gelatină provoacă o puternică accelerare a scăderii volumului cantităţii perfuzate, aflîndu-se cu greutăţile lor moleculare medii la limita superioară a posibilului.

F. W. Annafeld şi colab. arată că în 5 minute după perfuzie se menţine în organism doar jumătate din cantitatea perfuzată, iar U. F. Gruber şi colab. arată că efectul unor asemenea soluţii nu poate fi diferenţiat de cel al soluţiei Ringer după 160 de minute şi consideră că efectele obţinute se datoresc numai capacităţii organismului de a regla automat volumul sanguin.

Preparatele perfuzabile de gelatină mai prezintă şi alte dezavantaje, cum sînt : gelificarea la +4°, menţinerea stării de gel pînă la +13° şi apariţia unei trombopenii după administrare, explicată prin efectul de diluare.

Prin supunerea soluţiei de gelatină adusă la diferite pH-uri, la autoclavări şi răciri succesive se obţin aşa-numitele soluţii de gelatină modificată.

6. Perfuzii medicamentoase

În cazurile în care viteza de eliminare a medicamentelor este mare, nu se pot realiza concentraţii terapeutice în sînge prin administrarea sub formă de injecţii, fiind necesară perfuzia.

Prin acest procedeu se menţine în sînge un nivel ridicat al medicamentului pe toată perioada perfuzării.

Totodată, unele medicamente care nu sînt bine tolerate pe cale orală (cum este cazul amidazinei) pot fi administrate în perfuzii, fără nici un incident.

În cazul intervenţiilor chirurgicale se pot administra diferite medicamente, fără a mai practica injecţii intravenoase repetate. Medicamentele se introduc în tubul de perfuzie, de unde sînt antrenate de fluxul perfuziei.

Cele mai importante perfuzii medicamentoase sînt preparatele cu tuberculostatice (amidazină, p-aminosalicilat de sodiu, izoniazidă).

Exemple de perfuzii medicamentoase

Perfuzie de amidazină

Infusio amidazini

Amidazină	1	g
Acid ascorbic	1,06	g
Bicarbonat de sodiu	0,40	g
Glucoză	50	g
Apă la	1 000	ml

Glucoza, sub forma unei soluţii sterile 50%, se aduce într-un balon de sticlă şi se completează la volum cu apă sterilă.

Scanned with OKEN Scanner

Separat, amidazina, acidul ascorbic şi bicarbonatul de sodiu se dizolvă în 100 ml din soluţia de glucoză. Se amestecă cele două soluţii, se omogenizează prin agitare, se filtrează prin filtru steril în flacoane sterile de 250 ml, se închid flacoanele şi se etichetează „preparat aseptic".

Soluţiile se prepară pentru necesarul zilnic în curs, se păstrează la o temperatură cuprinsă între 25 şi 37°. Sub această temperatură există riscul cristalizării amidazinei şi soluţia nu se mai poate folosi.

Soluţia injectabilă de amidazină se poate prepara şi în prezenţa polivinilpirolidonei, cînd se obţine un medicament cu efect prelungit. Produsul este lipsit de acţiune antigenică, prezintă o viscozitate bună, nu influenţează compoziţia lichidului extracelular şi nici nu afectează funcţiile hepatice sau renale.

Perfuzie de edetat disodic

Infusio natrii edetati

Edetat disodic	5 g
Apă la	1 000 ml

Se dizolvă edetatul disodic în apă, soluţia se filtrează şi se repartizează în flacoane care se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Lichid limpede, incolor.

Perfuzia de edetat disodic permite eliminarea depozitelor de calciu şi echilibrează concentraţia oligoelementelor care participă la metabolismul enzimelor.

Perfuzie de paraaminosalicilat de sodiu (PAS sodic)

Infusio natrii p-aminosalicylici

Tratamentul antituberculos foloseşte pe scară largă PAS sodic, pe cale bucală, în doze mari : 8—15 g / zi, cantităţi care nu sînt suportate de majoritatea bolnavilor în tratamentele de durată. Acest fapt a impus utilizarea parenterală, PAS sodic fiind administrat sub formă de injecţii intravenoase sau perfuzii, utilizîndu-se curent concentraţii cuprinse între 3 şi 6%.

Prepararea perfuziilor de PAS sodic a constituit preocuparea unui mare număr de cercetători ; pînă în prezent nici o farmacopee actuală nu prevede ca oficinală prepararea perfuziei de PAS sodic.

F. Sov. supl. 1952 prevede prepararea perfuziei de PAS sodic după următoarea formulă :

PAS sodic	20 g
Sulfit de sodiu	0,3 g
Apă saturată cu CO_2 la	100 ml

Soluţia se sterilizează la 100°, timp de 15 minute

F. Sov. ediţia a IX-a nu mai prevede această soluţie.

În farmaciile de spital se prepară zilnic cantităţi apreciabile de soluţie de PAS sodic pentru perfuzii, fără ca să se semnaleze accidente grave,

Scanned with OKEN Scanner

ceea ce dovedeşte că aceste soluţii sînt preparate, în general, satisfăcător. Aceasta presupune însă utilizarea soluţiilor în însăşi ziua preparării sau cel mai tîrziu a doua zi. Soluţiile sînt preparate obişnuit, aseptic, fără adaos de stabilizanţi.

Totuşi, pe considerentul că soluţiile nestabilizate ar duce la fenomene de intoleranţă, s-a încercat stabilizarea acestor soluţii utilizînd substanţe reducătoare : sulfiţi, bisulfiţi, rongalită etc., obţinînd soluţii care se menţin incolore sau slab colorate.

Încă din anul 1950, cînd utilizarea perfuziilor de PAS sodic s-a generalizat, s-a observat că prin conservare aceste soluţii se degradează, colorîndu-se în galben pînă la galben-brun, fenomen influenţat de prezenţa oxigenului, luminii, căldurii şi mediului (în mediu acid avînd loc decarboxilarea, iar în mediu alcalin colorarea soluţiei).

Degradarea are loc în mai multe faze, acidul paraaminosalicilic decarboxilîndu-se şi transformîndu-se în metaaminofenol, care în continuare trece în produşi de oxidare coloraţi (183, 184, 185).

Proporţia de metaaminofenol poate fi determinată analitic ; derivaţii coloraţi sînt apreciaţi colorimetric, comparativ cu un etalon preparat din soluţie de iod.

Din cercetările efectuate rezultă că nu există un raport între coloraţia soluţiei şi cantitatea de metaaminofenol din soluţie, de unde rezultă concluzia că nu se poate aprecia calitatea numai după coloraţie. De altfel, s-a stabilit că metaaminofenolul există şi în soluţiile incolore.

Prezenţa metaaminofenolului a fost considerată de unii autori drept cauză a accidentelor semnalate la utilizarea soluţiilor vechi prin acţiunea sa methemoglobinizantă, în timp ce alţi autori au arătat lipsa de toxicitate a acestuia, considerînd că toxicitatea produselor vechi se datoreşte derivaţilor oxidaţi, coloraţi, fără ca acest lucru să fie dovedit.

Aceste considerente au determinat pe cercetători să încerce prevenirea formării metaaminofenolului, respectiv a derivaţilor coloraţi.

Toate încercările efectuate, şi anume, adăugarea de antioxidanţi, tamponarea soluţiilor la pH-uri apropiate de neutralitate cu fosfat acid de sodiu, acid glutamic, metionină etc., adaosul de complexonă sodică sau monocalcică, prelucrarea soluţiilor prin filtrare bacterială în prezenţa azotului sau bioxidului de carbon, nu au reuşit să împiedice fenomenul de decarboxilare, toate soluţiile conţinînd proporţii variabile de metaaminofenol, dependent de timpul de conservare.

Mai mult încă, studii comparative au arătat că viteza de decarboxilare nu numai că nu este micşorată cînd soluţia se saturează cu bioxid de carbon sau se lucrează în prezenţa unor agenţi reducători, ci este chiar mărită, ca urmare a schimbării reacţiei spre acid care grăbeşte decarboxilarea.

O altă problemă care se ridică la prepararea soluţiei de PAS sodic este diminuarea activităţii bacteriostatice, datorită transformării unei părţi din PAS în metaaminofenol care este fiziologic inactiv.

Ţinînd seama însă că proporţia de metaaminofenol într-o soluţie conservată timp de 2 ani, la temperatura ordinară, nu depăşeşte 7 %, rapor-

Scanned with OKEN Scanner

tată la cantitatea de PAS, observăm că această diminuare nu justifică — pentru soluţii conservate cel mult o săptămînă — precauţii speciale de stabilizare, mai ales că, aşa cum s-a arătat, stabilizarea nu împiedică formarea metaaminofenolului.

Pe de altă parte, această diminuare nu a fost demonstrată *in vivo*, studiile întîmpinînd dificultăţi datorită administrării simultane de PAS cu izoniazida, streptomicina sau alte antibiotice, pe subiecţi cu un stadiu diferit al bolii, cu un bilanţ antibiotic variat şi cu o comportare individuală diferită.

De asemenea, mai trebuie amintit că *in vivo* se pare că decarboxilarea nu are loc, cu toate că această reacţie se produce foarte uşor *in vitro*; la om, peste 80% din medicamentul administrat a putut fi dozat în urină în decurs de 10 ore de la administrare ca acid liber, sare sodică, sau sub formă acetilată.

Ca produse de degradare, s-au decelat mici cantităţi de acid 2,4-dihidroxibenzoic şi acid aminosaliciluric liber şi acetilat.

După cum se vede, problema care se ridică la prepararea soluţiilor de PAS sodic, de a se evita atît creşterea toxicităţii produsului, cît şi diminuarea activităţii bacteriostatice, nu este rezolvată prin măsurile de stabilizare propuse în prezent.

Un alt aspect al problemei stabilizării soluţiilor injectabile de PAS sodic îl prezintă acţiunea posibilă, asupra organismului, a cantităţilor relativ mari de substanţe utilizate la stabilizare şi în special a bisulfitului de sodiu.

Aceste fapte demonstrează că prepararea soluţiilor injectabile de PAS trebuie rezolvată prin limitarea duratei de conservare, precauţiile luate pentru încetinirea procesului de carboxilare fiind inutile. Studii comparative au arătat că păstrarea soluţiilor nestabilizate la frigider şi întuneric întîrzie formarea metaaminofenolului, astfel încît după 20 de luni conţinutul în metaaminofenol este doar jumătate faţă de cel al unei soluţii stabilizate, conservate în aceeaşi perioadă de timp la temperatura ordinară. Pe de altă parte, un studiu privind viteza de decarboxilare a PAS în soluţii a arătat că soluţiile conservate în flacoane, sub presiune redusă, utilizîndu-se la preparare numai apă distilată desaerată prin fierbere, s-au conservat un timp mai îndelungat, fără apariţia metaaminofenolului.

Dacă mai ţinem seama şi de faptul că o concentraţie de 4% de metaaminofenol (faţă de cantitatea de PAS din soluţie), considerată ca limită maximă, nu este atinsă într-o soluţie preparată aseptic nici după 2 luni de conservare la rece şi întuneric, rezultă că este preferabil să ne îndreptăm atenţia asupra preparării soluţiilor fără stabilizanţi. Este însă necesar ca soluţia să se administreze curînd după preparare.

În acest sens s-au preconizat metode practice care asigură o preparare aseptică, sterilizîndu-se la autoclav atît apa destinată preparării soluţiei, cît şi flaconul de expediţie, pîlnia şi filtrul. Substanţa se dizolvă prin aducerea apei sterile în filtrul în care se găseşte substanţa.

Scanned with OKEN Scanner

Acest procedeu a dus la prepararea de soluţii sterile, fără să se semnaleze vreun accident, ca în formula :

PAS sodic	6 g
Apă la	100 ml
pH 6,5	

PAS sodic poate fi obţinut prin dizolvarea PAS acid în prezenţa bicarbonatului de sodiu; o dată cu dizolvarea se obţine şi o saturare a soluţiei cu bioxid de carbon, eliminîndu-se în acelaşi timp oxigenul.

PAS acid	5,25 g (corespunde la 6 g PAS—Na)
Bicarbonat de sodiu	1,73 g
Apă la	100 ml
pH 7,3—7,5	

În cazul cînd totuşi este necesară o conservare, atunci este preferabilă prepararea de soluţii concentrate, stabilizate cu bisulfit de sodiu în mediu slab acid, creat cu ajutorul acidului benzoic şi diluarea acestei soluţii înaintea administrării, ca în formula :

PAS sodic	240,0 g
Acid benzoic *p. a.*	2,0 g
Pirosulfit de sodiu	2,0 g
Apă sterilizată la	1 000 ml

Acest procedeu prezintă avantajul că necesită pentru stabilizare o cantitate minimă de pirosulfit de sodiu.

În tabelul XVII sînt prezentate şi alte formule propuse pentru prepararea soluţiilor injectabile de PAS sodic.

Tabelul XVII

	I*	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
PAS sodic (g)	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Acid benzoic (g)	0,05	0,15	—	—	—	—	—	—
Pirosulfit de sodiu (g)	0,05	—	—	0,10	—	—	0,12	—
Edetat disodic (g)	0,05	—	—	0,10	—	—	—	—
Sulfit de sodiu (g)	—	0,15	—	—	—	0,3	—	—
Acid ascorbic (g)	—	—	0,15	—	—	—	—	—
Acid glutamic (g)	—	—	—	0,10	q.s.	—	—	—
Rongalită (g)	—	—	—	—	0,40	—	—	—
Acid edetic (g)	—	—	—	—	0,05	—	—	—
Bioxid de carbon	—	—	—	—	—	q.s.	—	—
Acid salicilic (g)	—	—	—	—	—	—	0,20	—
Metionină (g)	—	—	—	—	—	—	—	4,0
pH	—	7,4	—	6,5	6,5	—	—	—

* Soluţia se tindalizează 3 × 60°.

Adaosul de rongalită, ca în formula V, menţine soluţia incoloră o perioadă de cel puţin 1 an.

Scanned with OKEN Scanner

După unii autori, pentru a evita apariţia de precipitate cînd la perfuzia de PAS sodic se asociază izoniazidă, streptomicină sau alte tuberculostatice, se poate adăuga bicarbonat de sodiu, bicarbonat de potasiu şi polivinilpirolidonă.

Perfuzie de uree

Infusio carbodiamidi

	I	II
Uree	300 g	300 g
Soluţie de invertoză 20 % la	1 000 ml	—
Clorură de sodiu	—	9 g
Apă la	—	1 000 ml

1. Se prepară mai întîi o soluţie de zahăr invertit 20% cu apă proaspăt distilată apirogenă, se filtrează cîte 125 ml în 4 flacoane gradate tip sînge conservat a 300 ml.

Flacoanele se astupă cu dopurile respective şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute.

2. Ureea se aduce într-un cilindru gradat de 500 ml şi se completează la volum cu apă sterilă apirogenă.

3. Peste cei 125 ml soluţie zahăr invertit 20% sterilizată în autoclav, se introduc cîte 125 ml soluţie de uree proaspăt preparată aseptic (186).

Toată instalaţia trebuie sterilizată înainte de lucru, iar prepararea soluţiei să se facă într-o cameră iradiată cu raze ultraviolete (187). Münzel indică o soluţie 40% preparată aseptic şi sterilizată prin filtrare.

În cazul în care se prescrie ureea în soluţie apoasă fără adaosuri, se va folosi ca vehicul soluţia de clorură de sodiu 9‰ pentru izotonizare, deoarece ureea nu acţionează asupra presiunii osmotice. Astfel soluţii de 30% uree se comportă ca soluţii hipotonice, deşi din calcule rezultă că în concentraţia de 1,86% sînt izotonice.

În ultima vreme, ureea se întrebuinţează în terapeutică ca decompresiv intracranian. Din cercetările care s-au făcut în comparaţie cu administrarea *per os* (sub formă de tablete de uree), cînd apar tulburări gastrice (vomismente şi diaree), calea intravenoasă produce o scădere a presiunii intracraniene remarcabilă, fără nici un fel de inconvenient. Pentru a crea aceste efecte se folosesc substanţe care nu pătrund prin bariera sînge-creier sau pătrund lent. Astfel, administrînd o soluţie de glucoză hipertonică în edemul cerebral, pentru deshidratarea celulelor, pătrunderea soluţiei se face relativ repede. Rezultate terapeutice mai bune, cu scăderi mari de presiune a lichidului cefalorahidian, s-au obţinut prin administrarea de fructoză, zaharoză şi uree (188). Aceste substanţe (în soluţie) nu trec repede prin bariera sînge-creier, astfel încît se produce o diferenţă de presiune osmotică durabilă între ser şi lichidul celular, provocînd trecerea apei din ţesutul cerebral în sînge. Dintre aceste substanţe, ureea este cea mai des folosită astăzi în terapia edemului cerebral, preparîndu-se din ce în ce mai multe soluţii de uree în farmacie.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţiile de uree nu pot fi sterilizate prin căldură şi au o durată de conservare limitată.

Ureea în soluţii apoase hidrolizează cu formare de bioxid de carbon şi amoniac (189).

Viteza acestei degradări este în strînsă dependenţă de temperatură. Ea decurge repede dacă se încălzeşte soluţia sau lent dacă soluţia este preparată la rece şi se păstrează în condiţii obişnuite de temperatură.

Din aceste motive se recomandă ca soluţia să se prepare în momentul întrebuinţării, prin dizolvarea de uree liofilizată sau să se păstreze soluţia preparată ca mai sus în timp cît mai scurt.

Din cercetările efectuate s-a ajuns la concluzia că o soluţie de uree păstrată la temperatura de +4° în decurs de 10 săptămîni prezintă o creştere de pH de la 5,4 la 6,3, în timp ce soluţia păstrată la temperatura camerei (+20°) are pH-ul 8,1.

Soluţiile de uree al căror pH depăşeşte pH-ul sîngelui (7,4) nu se mai folosesc.

Alţi autori recomandă sterilizarea prin filtrare a unei soluţii concentrate care se diluează după nevoie în momentul întrebuinţării.

Lichide pentru dializă peritoneală

Sînt administrate în cantităţi de 2 litri, la 37°, în cavitatea peritoneală, unde sînt menţinute timp de 20—40 de minute. Peritoneul este o membrană semipermeabilă, avînd la adulţi o suprafaţă totală de aproximativ 2 m². În contact cu lichidul difuzează prin peritoneu apă, electroliţi, uree, alte substanţe rezultate din metabolism, precum şi unele substanţe toxice.

Lichidele peritoneale trebuie să conţină toţi electroliţii sîngelui şi să aibă aceeaşi tonicitate pentru a permite schimburile prin membrana peritoneală. Aceste schimburi au loc pînă la echilibrul osmotic. Prin înlocuirea soluţiei cu alta proaspătă şi repetarea operaţiei la intervale definite timp de 24 de ore, se ajunge la debarasarea organismului de cea mai mare parte din substanţele nocive. Prin acest procedeu se realizează, pe de o parte, dezintoxicarea organismului şi restabilirea echilibrului electroliţilor, iar pe de altă parte sustragerea apei. În acest din urmă caz, soluţia are osmolaritate crescută, 500—700 mosm/litru faţă de 378—380 mosm/litru, cît este osmolaritatea soluţiilor izotonice (190).

Administrarea lichidelor pentru dializă peritoneală se deosebeşte prin faptul că soluţia perfuzată este în final îndepărtată. Acest procedeu se aplică îndeosebi în unităţile care nu dispun de un rinichi artificial.

Compoziţia lichidelor pentru dializa peritoneală este obişnuit un amestec de electroliţi. Cantităţile administrate se ridică pînă la 12 litri/oră. Din acest motiv, obişnuit, se prelucrează soluţii concentrate care sînt diluate la întrebuinţare (vezi şi soluţii pentru rinichi artificial).

Uneori, în compoziţia acestor lichide intră şi glucoză sau sorbitol, putînd lipsi, după caz, ionii de potasiu. Alteori se asociază ioni lactat pentru a combate o acidoză, tetraciclină (0,025 g/l) pentru a preveni infecţiile sau heparină (10 mg/l).

Scanned with OKEN Scanner

Exemple de lichide pentru dializă peritoneală

Tabelul XVIII

	Soluţii							
		izoosmotice				hipertonice		
	I	II	III	IV	V	I	II	III
Na^+ (mEq/l)	140,5	140,5	140,5	140,5	143	140,5	140,5	143
K^+ (mEq/l)	—	—	4,0	4,0	—	—	—	—
Ca^{2+} (mEq/l)	3,5	3,5	3,5	3,5	4,0	3,5	3,5	4,0
Mg^{2+} (mEq/l)	1,5	1,5	1,5	1,5	0,5	1,5	1,5	0,5
Cl^- (mEq/l)	101,0	101,0	101,0	101,0	113,5	101,0	101,0	113,5
$Lactat^-$ (mEq/l)	44,5	44,5	44,5	44,5	34,0	44,5	44,5	34,0
Glucoză (g‰)	15,0	—	15,0	—	15,0	70	—	45
Sorbitol (g‰)	—	15,0	—	15,0	—	—	70	—
Osmolaritate mosm/l	375	375	380	380	378	679	679	544

În tabelul XVIII sînt prezentate o serie de formule; uneori, formulele sînt exprimate în grame de substanţe sau în mg% ioni. Astfel, de exemplu, soluţia I din tabelul XVIII se poate formula:

Clorură de sodiu	5,61 g
Clorură de calciu $2H_2O$	0,26 g
Clorură de magneziu $6H_2O$	0,15 g
Lactat de sodiu	4,98 g
Glucoză	15,00 g
Apă la	1 000 ml

sau în mg ioni % ca în tabelul XIX.

Tabelul XIX

Electrolit	mEq/l	mg/100 ml
Na^+	140,5	323
Ca^{2+}	3,5	7
Mg^{2+}	1,5	1,8
Cl^-	101,0	358
$Lactat^-$	44,5	396

Lichidele pentru dializă peritoneală se prepară steril.

Soluţii pentru hemodializă

Sînt denumite şi soluţii pentru rinichi artificial.

În cazuri de anurie prin insuficienţă renală, în intoxicaţii grave cu somnifere şi în general în cazurile în care este necesară epurarea sîngelui, se foloseşte rinichiul artificial. Acest aparat este prevăzut ca o membrană semipermeabilă; de o parte a membranei se introduce o soluţie de polielectroliţi cu un conţinut asemănător plasmei sanguine şi cu o osmolaritate

Scanned with OKEN Scanner

totală cuprinsă între 300 şi 400 mosm/l. De cealaltă parte a membranei este adus, extracorporal, sîngele bolnavului. Prin membrană se petrec schimburi între substanţele din plasma sanguină şi soluţia pentru rinichi artificial.

Cantitatea de soluţie pentru rinichi artificial utilizată pentru o dializă de 6 ore variază între 150 şi 300 litri, de aceea prelucrarea acestor soluţii prezintă unele dificultăţi, necesitînd organizarea specială a spaţiului de lucru .

Obişnuit, se prepară concentrate de electroliţi care apoi se diluează şi se completează cu adaosuri de glucoză şi, după caz, de clorură de potasiu (191).

Aparatul este prevăzut cu rezervoare de 140 litri care se preschimbă la fiecare 2 ore.

În aceste rezervoare se introduc : concentratele de electroliţi (5 litri soluţie care conţine totalitatea electroliţilor din cei 140 litri), glucoza şi apa şi se agită conţinutul cu agitatoare rotative cu elice. La soluţia diluată se adaugă clorură de calciu (dizolvată separat, pentru a evita incompatibilităţile) şi clorură de potasiu. Clorura de potasiu se adaugă în cantităţi variate dependent de deficitul de ioni K^+ în serul sanguin.

Pentru uşurinţa calculului se dau tabele în care sînt indicate cantităţile de clorură de potasiu ce urmează a fi adăugate soluţiei pentru rinichi artificial la o anumită concentraţie a ionului potasiu în sîngele bolnavului.

Există 4 tipuri de soluţii pentru rinichi artificial, care se diferenţiază după destinaţie : soluţii folosite în intoxicaţii, în anurie, în acidoză şi în retenţia de sare.

Aparatul este prevăzut cu dispozitive de încălzire a soluţiei de dializă la temperatura corpului.

Exemple de soluţii pentru hemodializă

În continuare sînt prezentate formulele mai multor asemenea soluţii, exprimate în g/l (tabelul XX) şi în mEq/l (tabelul XXI).

Modul de lucru este descris în amănunt în exemplele de mai jos :

Soluţie pentru hemodializator Alwall

Dependent de scopul urmărit se pot prepara 4 variante : soluţia *A* folosită în intoxicaţii, soluţia *B* folosită în anurie, soluţia *C* folosită în acidoză şi soluţia *D* folosită în retenţie de sare.

Pentru o dializă de 6 ore sînt necesari aproximativ 360 litri soluţie : obişnuit se prepară 4 rezerve a 140 litri, care se schimbă la cîte 2 ore (120 l + înlocuirea pierderilor).

Se folosesc concentrate, după cum urmează :

— 4 flacoane a 5 litri concentrat A, B, C şi D ;
— 4, respectiv 8 flacoane a 100 ml cu soluţie de $CaCl_2$;
— 4 borcane cu glucoză substanţă ;
— 1 flacon de 1 000 ml cu soluţie de clorură de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XX

Autorul	NaCl	KCl	$MgCl_2$ $6H_2O$	CaCl $6H_2O$	NaH_2PO_4 $2H_2O$ $1H_2O$	$NaHCO_3$	Na_2CO_3 $10\ H_2O$	Glucoză
Alwall	6,5	0,25	0,213	0,494	0,195	2,3	—	1
Battezzati și Taddei	6,6	0,3	0,468	0,789	—	2,25	—	2
Dérot	6,0	0,4	—	—	—	2	—	15
Hamburger	6,3	—	—	0,592	—	2,65	—	2
Spitalul Katharin Stuttgart	5,8	0,1	0,2	0,56	—	2,8	—	10
Kolff	6	0,4	—	0,552	—	2	—	20
Merrill	6,6	0,3	0,213	0,367	—	2,25	—	2
Moeller	6,6	0,3	0,213	0,367	0,065 0,057	2	—	3,3
Murray	8	0,2	0,213	0,197	0,065	—	—	1,5
Rosenak și Salzman	6,1	0,36	0,228	0,888	0,075	2,2	—	10
Skeggs și Leonards	6,2	0,4	0,32	0,494	0,585 0,517	2,4	—	10
Sterling și Doane	9,0	—	—	—	—	—	—	50
Clinica universitară Giessen	6,25	0,42	—	—	—	2,1	—	—
Vanatta și Muirhead	5,77	—	0,106	0,395	—	2,5	1,566	2

Tabelul XXI

Autorul	Na^+	K^+	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Cl^-	$H_2PO_4^-$	HCO_3^-	CO_3^{2-}	Glucoză	mosm./l
Alwall	139,84	3,35	2,1	4,51	121,18	1,25	27,37	—	5,5	301,9
Battezzati și Taddei	139,67	2,1	4,6	7,2	126,8	—	26,77	—	11,11	312,4
Dérot	126,46	5,36	—	—	108,02	—	23,8	—	83,34	346,9
Hamburger	138,92	—	—	5,4	113,19	—	31,13	—	11,11	297,1
Spitalul Katharin Stuttgart	131,6	1,34	1,94	5,07	106,65	—	33,30	—	55,56	331,9
Kolff	126,46	5,36	—	5,04	113,06	—	23,8	—	11,12	382,3
Merrill	139,67	4,02	2,1	3,35	122,37	—	26,77	—	11,11	306,7
Moeller	137,12	4,02	2,1	3,35	122,37	0,42	23,8	—	18,33	308,8
Murray	137,3	2,68	3,35	1,8	144,71	0,42	—	—	8,33	296,0
Rosenak și Salzman	131,03	4,83	2,24	8,11	119,55	0,48	26,18	—	55,56	342,8
Skeggs și Leonards	138,39	5,36	3,51	4,51	119,1	3,75	28,56	—	55,56	354,4
Sterling și Doane	153,99	—	—	—	153,99	—	—	—	277,8	585,8
Clinica universitară Giessen	131,93	5,63	—	—	112,57	—	24,99	—	—	275,1
Vanatta și Muirhead	139,41	—	1,04	3,61	103,37	—	29,75	10,94	11,11	296,9

1. Concentratele A, B, C și D se prepară după formula :

	A	B	C	D
NaCl	8183,0	7364,0	6545,0	6545,0
$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	114,0	56,9	56,9	56,9
$CH_3COONa \cdot 3H_2O$	6668,0	5715,0	9526,0	5715,0
Apă la	50 litri	50 litri	50 litri	50 litri

Scanned with OKEN Scanner

Se repartizează în flacoane de 5 litri.

2. Soluţia de clorură de calciu :

$CaCl_2 \cdot 6H_2O$	383,3 g
Apă la	100 ml

3. Glucoza-substanţă în 4 borcane cu : 555, 1 110, 833 şi 1 665 g.

4. Soluţia de clorură de potasiu :

KCl	260,95 g
Apă la	1 000 ml

Rezervele de 140 litri ale aparatului sînt umplute, după cum urmează, dependent de necesitate :

	A	B	C	D
1. Concentrat	5 litri	5 litri	5 litri	5 litri
2. Soluţie de $CaCl_2$	100 ml	100 ml	200 ml	200 ml
3. Glucoză $1H_2O$	555 g	1 110 g	833 g	1 665 g
4. Soluţia de KCl : dependent de deficitul de KCl în serul sanguin, se introduc cantităţile din tabelul XXII				
5. Apă la :	140 litri	140 litri	140 litri	140 litri

Tabelul XXII

mEq KCl/l ser	ml soluţie de KCl
3,5	240
3,5—4,0	200
4,1—4,8	160
4,9—5,8	120
5,9—6,8	80
6,9—7,8	40
7,8	0

Soluţiile sînt filtrate prin nuce filtrantă sub presiune redusă.

Soluţie pentru hemodializator Hamburger, model III/2 Alwall

Pentru prepararea soluţiilor se folosesc formulele din tabelul XXIII (în care A, B, C, D au aceeaşi semnificaţie ca la soluţia pentru hemodializă Alwall) :

Tabelul XXIII

	A	B	C	D
Clorură de sodiu	5,845	5,260	4,676	4,676
Clorură de calciu $6H_2O$	0,274	0,274	0,548	0,548
Clorură de magneziu $6H_2O$	0,0813	0,0406	0,0406	0,0406
Acetat de sodiu $3H_2O$	4,763	4,083	6,804	4,086
Glucoză $1H_2O$	3,964	7,928	5,946	11,892
Apă la	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml	1 000 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se folosesc concentrate, după cum urmează :

— 15 flacoane a 2 litri concentrat ;

— 1 flacon a 750 ml soluţie de clorură de calciu ;

— 15 borcane cu glucoză ;

— 1 flacon a 1 000 ml soluţie de clorură de potasiu

1. Concentratele A, B, C şi D se prepară după formula :

	A	B	C	D
NaCl	3653	3287,5	2922,5	2922,5
$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	50,75	25,375	25,375	25,375
$CH_3COONa \cdot 3H_2O$	2975	2550	4252,5	2550
Apă la	50 litri	50 litri	50 litri	50 litri

Se repartizează în flacoane de 2 litri.

2. Soluţia de clorură de calciu :

Clorură de calciu cu $6H_2O$	205,5	g
Apă la	750	ml

3. Flacoane cu glucoză a 100, 200, 150 şi 300 g.

4. Soluţia de clorură de potasiu conţine :

Clorură de potasiu	186,4 g
Apă la	1 000 ml

În vase de 25 litri se aduc, pentru prepararea soluţiilor A, B, C şi D, următoarele cantităţi din soluţiile de mai sus :

	A	B	C	D
1. Concentrat	2 litri	2 litri	2 litri	2 litri
2. Soluţia de $CaCl_2 \cdot 6H_2O$	25 ml	25 ml	50 ml	50 ml
3. Glucoză	100 g	200 g	150 g	300 g
4. Soluţie de KCl	dependent de deficitul de KCl în serul sanguin, se introduc cantităţile din tabelul XXIV			
5. Apă la	25 litri	25 litri	25 litri	25 litri

Tabelul XXIV

mEq KCl/l ser	ml soluţie de KCl
3,5	60
3,5—4,0	50
4,1—4,8	40
4,9—5,8	30
5,9—6,8	20
6,9—7,8	10
7,8	0

Soluţiile sînt filtrate prin nuce filtrantă, sub presiune redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie pentru hemodializator Hamburger, model III/2 Moeller

a) *Fără potasiu*

Clorură de sodiu	6,020	g
Bicarbonat de sodiu	2,940	g
Fosfat monosodic cu $2H_2O$	0,161	g
Fosfat monosodic cu $1H_2O$	1,142	g
Clorură de calciu cu $6H_2O$	0,548	g
Clorură de magneziu cu $6H_2O$	0,163	g
Glucoză cu $1H_2O$	2,400	g
Apă la	1 000	ml

Întrucît în cursul unei funcţionări de 6 ore sînt necesari 300 litri de soluţie, iar pentru înlocuirea pierderilor, umplerea sistemului şi eventuala prelungire a dializei mai sînt necesari 75 litri, se folosesc soluţii concentrate care se prepară după formula următoare :

Soluţia 1 : 15 flacoane a 2 litri umplute cu soluţia următoare :

Clorură de sodiu	3762,5	g
Bicarbonat de sodiu	1837,5	g
Fosfat monosodic cu $2H_2O$	100,75	g
Fosfat monosodic cu $1H_2O$	88,75	g
Apă la	50	litri

Se filtrează şi se repartizează în flacoane a 2 litri.

Soluţia 2 : Un flacon de 500 ml conţinînd :

Clorură de calciu cu $6H_2O$	342,5	g
Clorură de magneziu cu $6H_2O$	101,88	g
Apă la	500	ml

Se filtrează într-un flacon.

În vase de 25 litri se aduce un flacon de 2 litri soluţie *1* şi 60 g glucoză şi se completează cu apă distilată sau demineralizată la 25 litri. Soluţia este barbotată cu Carbogen (un amestec de 95% oxigen şi 5% bioxid de carbon) pînă la saturare, cînd are pH 7,4. Se adaugă 20 ml din soluţia *2*. Dacă se separă săruri insolubile de calciu, soluţia nu se foloseşte.

b) *Cu potasiu*

Cînd se prescrie soluţie cu potasiu pentru rinichi artificial, soluţia se prepară ca mai sus, cu deosebire că soluţia *1* concentrată conţine în plus 190,75 g clorură de potasiu :

Clorură de sodiu	3762,5	g
Bicarbonat de sodiu	1837,5	g
Clorură de potasiu	190,75	g
Fosfat monosodic cu $2H_2O$	100,75	g
Fosfat monosodic cu $1H_2O$	88,75	g
Apă la	50	litri

Scanned with OKEN Scanner

Medicamente oftalmice

I. Introducere

În grupa medicamentelor oftalmice se includ o serie de preparate lichide, moi sau solide, destinate uzului oftalmic.

Medicamentele oftalmice sînt constituite în cea mai mare parte din soluţii apoase. Mai rar se prescriu soluţii uleioase, suspensii apoase şi unguente. În trecut se foloseau adesea substanţe solide topite şi turnate sub formă de creioane pentru cauterizări şi pulberi fin divizate, care se insuflau pe mucoasă. Aceste două forme sînt încă oficinale în unele farmacopei, dar se folosesc din ce în ce mai puţin.

În ultimii ani s-au introdus lamelele oftalmice care exercită o acţiune lentă şi de durată, precum şi soluţii pentru lentilele de contact care asigură aderenţa lentilelor pe cornee.

În ceea ce priveşte medicamentele oftalmice, concepţiile diferă de la o farmacopee la alta.

F. R. VIII prevede o monografie generală de soluţii oftalmice, care cuprinde „preparatele farmaceutice lichide, apoase sau uleioase destinate tratamentului bolilor de ochi". Această definiţie exclude suspensiile care se întîlnesc de altfel destul de rar ca preparate oftalmice (cum este cazul preparatelor de hidrocortizon).

La capitolul unguente, *F. R. VIII* precizează că unguentele oftalmice se prepară aseptic, incluzînd astfel şi aceste preparate în această monografie.

În schimb, *F. Belg.* prevede la monografia generală intitulată „Collyria", alături de soluţii apoase sau uleioase, şi suspensii de medicamente destinate uzului oftalmic.

U.S.P. prevede monografii atît pentru soluţiile oftalmice, cît şi pentru unguentele oftalmice şi menţionează că se pot folosi şi suspensii pentru tratamente oftalmice. Prin soluţii oftalmice, *U.S.P.* înţelege soluţii

Scanned with OKEN Scanner

sterile fără particule străine destinate instilării în ochi. Aceeaşi farmacopee prevede şi apele oftalmice, la care condiţiile de calitate sînt sensibil diferite faţă de acelea pentru picăturile de ochi.

F. Franc. tratează aceste preparate într-un capitol general intitulat „*Collyria*", în care cuprinde în general preparatele lichide destinate tratamentelor oculare.

D. A. B. VII prezintă o monografie generală intitulată „Picături pentru ochi", avînd ca subtitlu „*Oculoguttae*" şi o monografie generală pentru unguentele oftalmice cu subtitlul „*Oculenta*". În conţinutul primei monografii sînt incluse atît soluţiile, cît şi suspensiile apoase sau uleioase care se administrează în oftalmologie sub formă de picături şi se prepară în flacoane cu mai multe doze.

Alte farmacopei înţeleg prin colire toate preparatele atît cele lichide, cît şi cele moi şi solide folosite în tratamentele oftalmice. Astfel, *F. Ital.* înţelege prin colire formele farmaceutice destinate exclusiv tratamentului bolilor de ochi, cuprinzînd preparatele solide, moi şi lichide.

F. Sov. precizează numai condiţiile de preparare a unguentelor oftalmice.

După cum se vede, farmacopeele nu au un punct de vedere unitar în ceea ce priveşte medicamentele oftalmice; unele farmacopei prevăd numai soluţiile, altele includ suspensiile sau unguentele. Majoritatea farmacopeelor prevăd numai preparatele folosite în scop curativ şi nu menţionează pe cele folosite în scop de diagnostic sau alte scopuri.

În ediţiile mai vechi ale farmacopeelor, preparatele oftalmice erau denumite „*Collyria*", denumire care este păstrată şi astăzi de multe farmacopei.

Din punct de vedere etimologic, cuvîntul colir, după unii autori, derivă de la cuvîntul grec „*holao*" (aglutinare), fiind interpretat că ar desemna preparate consistente, unguente cu consistenţă de pastă; după alţi autori, cuvîntul colir derivă de la grecescul „*hollirion*" care înseamnă turtişoare nedospite, fiind vorba de acele turtişoare folosite în antichitate pentru vopsitul genelor.

Ambele aceste interpretări nu se referă la noţiunea de colir cu sensul de medicament pentru ochi.

La arabi se întîlnesc denumirile : Kohhl Içfahany (colir de Ispahan), Kohhl Soleymany (colirul lui Solomon), Kohhl Gela (colir care dă strălucire), la care cuvîntul Kohhl are sensul actual de colir.

Iniţial, arabii vechi înţelegeau prin Kohhl minereul de antimoniu, stibina, care era denumită şi Kohhl el Hhagar (stibina de piatră sau stibina din El Hhagar). Pentru colorarea genelor şi pentru a da ochilor strălucire mai mare, se folosea Kohhl Asswad sau negru de stibină, de unde a derivat luînd un sens mai general cuvîntul Kohhl cu sens de preparat pentru ochi, colir.

Colirele, ca medicament pentru ochi, sînt folosite din cele mai vechi timpuri. O mărturie o constituie papirusul Ebers, care conţine o serie de formule pentru ochi.

Arabii foloseau colire atît pentru tratament, cît şi în scop cosmetic pentru accentuarea strălucirii ochilor. În compoziţia colirelor intrau urmă-

Scanned with OKEN Scanner

toarele droguri : galbanum, hematita, mirrha, cenuşa de lemn de abanos, şofranul, achilea, verbena, iedera, chelidoniul, benzoe, balsamul de Iudea, pămîntul de Samos, fierea, laptele de femeie şi de animale (capră, măgăriţă).

De la arabi au rămas atît denumirea, cît şi formulele unor colire (192).

Romanii sufereau frecvent de boli de ochi, tratarea acestora fiind încredinţată unor specialişti. Pe teritoriul fostului imperiu roman s-au descoperit aproximativ 300 de ştampile de oculişti. Aceste ştampile erau utilizate pentru a se imprima pe colirele uscate, foarte la modă în cursul secolelor al II-lea, al III-lea şi al IV-lea, numele oculistului care le prepara.

În lucrarea sa „*Les collyres des oculistes romains*" (193), M. Bouvet citează cîteva colire : Colirul lui Philon, care conţinea ceruză spălată şi opiu ; colirul lui Theodot, care conţinea castoreu, nard de India, lycium ; colir de cupru contra granulaţiilor ; colir mitte ; colir cu ierburi pentru clarificarea vederii ; colir cu misy (sulfat de fier sau cupru), pentru vindecarea cicatricelor vechi ale corneei ; colir cu arpaston, denumirea veche a ambrei.

Interesante sînt ştampilele descoperite pe teritoriul Daciei superioare şi studiate din punct de vedere medical de A. Lenghel şi V. L. Bologa (194).

Din formulele pentru ochi a doi oculişti care au trăit pe teritoriul Transilvaniei de astăzi, Titus Attius Divixtus şi Publius Corcolonius, aflăm că se foloseau ca principii active : nardul (valeriana), smirna, mira, olibanum, misyos (sulfatul de cupru), chelidoniul, opobalsamul (din balsamodendron), cadmia (carbonatul de zinc), chalkitis (sulfatul de cupru sau fier), iar ca vehicul vinul, sucuri de plante, albuşul de ou, apa, care uneori era acidulată cu oţet.

În folclorul medical românesc întîlnim un mare număr de prescripţii pentru ochi.

Astfel, sub formă de pulbere care se insuflă în ochi se foloseau zahărul, cornul de cerb răzuit, coaja de ou de cocostîrc pisată, pielea de pe pipota de raţă arsă şi pisată, cochilia scoicii de rîu pisată şi amestecată cu praf de zahăr, şofranul şi petalele de trandafir uscate şi pulverizate.

Ca lichide se foloseau apa de pe frunzele spinului voinicesc, apa condensată pe ferestre, apa strecurată prin frunzele de carlina, apa de viţă (care se scurge printr-o coardă de viţă tăiată), apa de trandafiri, infuzia sau decoctul din frunze de zmeură, ruta, specii de trandafir sau pelin, infuzia de flori de melilot, centaur ; decoctul din iarba de chelidoniu, rădăcina de clematis, bulbul de ceapă, sîmburii de gutui cu adaos de alaun ; sucurile din chelidoniu majus (diluat cu apă 3 :40), de pelin, de aloe, de ceapă diluat cu miere ; urina de copil mic, lapte de femeie ca atare sau asociat cu apa de viţă şi suc de chelidoniu ; albuş de ou cu sulfat de cupru sau cu sulfat de zinc ; ţuica ; mierea ; laptii de peşte ; uleiul de păstrăvi ; untura de şarpe etc.

La prepararea acestor prescripţii se păstra o grijă deosebită pentru curăţenie. Interesantă apare prepararea colirului cu sulfat de zinc şi albuş de ou : „Ia un ou de găină proaspăt, să-l coci bine în spuză pînă va fi vîrtos, taie-l în două, leapădă gălbenuşul ca să rămînă albuşul curat, pune jumătate dram praf de vitriol alb (sulfat de zinc) în găvanul albuşului şi acoperă

cu cealaltă jumătate de albuş, dă-le la o parte ca să se răcească şi va lăsa o zeamă pe care o vei amesteca cu albuşul oului, după care să se stoarcă printr-o petică curată într-un filigean iarăşi curat. După aceasta pică 2—3 picături în ochiul cu perdea în toată ziua de 2 ori stînd cîte un sfert de ceas cu faţa în sus, cu capul pe căpătîi la tot rîndul, după care să se spele ochii cu vin rece" (195—205).

Noţiuni de anatomia ochiului

În tratamentul afecţiunilor oculare se recurge mai ales la aplicaţii locale de diverse preparate, întrucît tratamentul general este ineficace, îndeosebi în combaterea unor infecţii localizate la nivelul globului ocular. Într-adevăr, acest organ este slab irigat, de aceea tratamentele generale

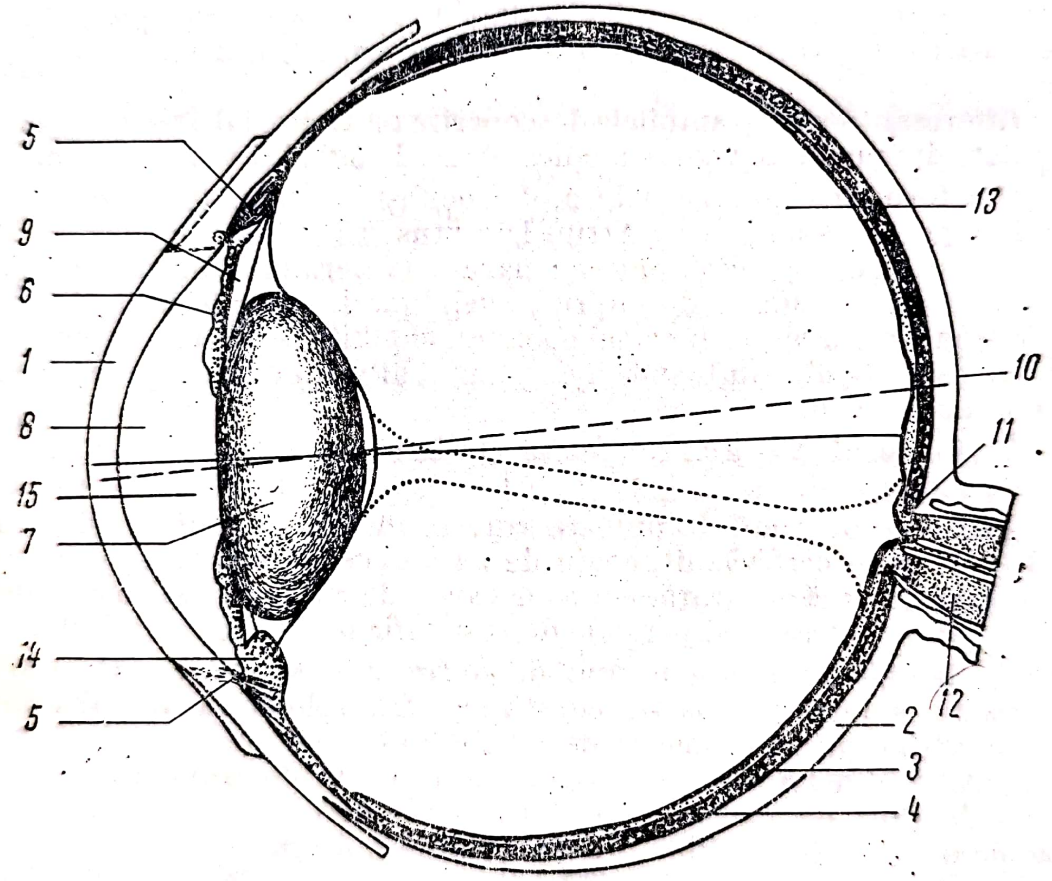

Fig. 30. — Structura ochiului.
1 — corneea; *2* — sclerotica; *3* — coroida; *4* — retina; *5* — muşchii ciliari; *6* — irisul; *7* — cristalinul; *8* — camera anterioară; *9* — camera posterioară; *10* — pata galbenă; *11* — pata oarbă; *12* — nervul optic; *13* — corpul vitros; *14* — procesele ciliare; *15* — pupila.

realizează concentraţii foarte slabe, nesatisfăcătoare pentru a combate un agent morbid.

Organul văzului este format din globul ocular şi anexele. El reprezintă segmentul periferic al analizorului vizual şi este legat de centrul vizual din scoarţă prin fasciculul optic.

Scanned with OKEN Scanner

Globul ocular are o formă aproximativ sferică, fiind puţin turtit, astfel că diametrul antero-posterior — axa ochiului — este ceva mai mare, măsurînd aproximativ 2,5 cm (fig. 30).

Globul ocular este format din 3 membrane suprapuse :

— tunica externă, formată din sclerotică şi cornee ;

— tunica mijlocie, reprezentată prin corpul ciliar, coroida şi irisul ;

— tunica internă nervoasă sau retina, la care se diferenţiază retina propriu-zisă, retina ciliară şi retina iriană.

Anexele ochiului sînt : sprîncenele, pleoapele cu genele, conjunctiva şi aparatul lacrimal.

Tratamentele zonei oculare se adresează îndeosebi conjunctivei, aparatului lacrimal şi tunicii externe a globului ocular, care pot fi sediul unor infecţii sau pot suferi lezări în care aplicaţiile locale ale diverselor substanţe medicamentoase sînt foarte utile.

De aceea se va insista numai asupra acestor componente ale organului vizual.

Conjunctiva este o membrană subţire, transparentă, care acoperă partea anterioară a globului ocular şi partea internă a pleoapelor. La unghiul intern al ochiului, conjunctiva formează pliul semilunar şi caruncula lacrimală. Pe toată întinderea sa, conjunctiva este formată dintr--un epiteliu şi un corion în care se află mai multe feluri de glande care asigură acesteia un caracter de membrană mucoasă.

Aparatul lacrimal este format din glanda lacrimală situată în unghiul extern al orbitei (în pleoapa superioară) sub conjunctivă. Glanda lacrimală produce lichidul lacrimal care, prin canaliculele excretoare în număr de 3—5, ajunge în partea externă superioară a conjunctivei. Lichidul lacrimal spală globul ocular de sus în jos şi se scurge prin canalele lacrimale în sacul lacrimal şi de aici prin canalul nazolacrimal în fosa nazală.

Tunica externă a globului ocular prezintă două porţiuni : sclerotica şi corneea.

Sclerotica este o membrană dură, albă, de natură conjunctivă, conţinînd vase şi nervi. În partea anterioară, sclerotica este întreruptă, fiind continuată de *cornee*, care este mai bombată, de natură epitelial-conjunctivă cu o grosime de 0,8 mm în partea centrală şi 1,00 mm la periferie. Este transparentă, lipsită de vase, dar foarte bogată în terminaţii nervoase care ajung pînă în epiteliul exterior. În corneea propriu-zisă se disting următoarele straturi : epiteliul cornean, membrana Bowmann (*lamina limitans externa*), *substantia propria* sau stroma, membrana Descemet (*lamina limitans interna*) şi endoteliul.

Sub cornee se află umoarea apoasă, care ocupă cavitatea dintre cornee şi cristalin. Această cavitate este împărţită în două părţi printr-o membrană circulară : *irisul*. Umoarea apoasă are indicele de refracţie 1,337. Între cristalin şi retină, în restul globului ocular, se află umoarea sticloasă (cu indice de refracţie 1,338).

Tratamentul ocular este exclusiv un tratament local, deoarece, precum am arătat, corneea nu este irigată de curentul sanguin, iar sclerotica

Scanned with OKEN Scanner

este irigată foarte slab, astfel încît concentraţia principiilor active aduse ochiului de către sînge, în urma unui tratament general, este prea slabă pentru a se putea baza pe un efect.

Durata şederii soluţiilor oftalmice în ochi, verificată cu ajutorul soluţiei de fluoresceină sodică, este de 4—5 minute, ea putînd fi prelungită prin mărirea viscozităţii acestora.

Datorită fluxului lacrimal continuu, care, în caz de inflamaţie sau iritare a ochiului, este mult mărit, cea mai mare parte a principiilor active instilate în sacul conjunctival este îndepărtată.

Mai mult, după cercetările lui V. Maurice (206), aproximativ 1/5 din principiul activ pătruns în cornee difuzează lateral în sclerotică şi nu ajunge în camera anterioară.

Aceste fapte impun necesitatea măririi concentraţiei în principii active a soluţiilor oftalmice, astfel încît în 2—3 picături să se afle cantitatea necesară obţinerii unui efect terapeutic.

Această concentraţie mare de principii active influenţează însă asupra sensibilităţii nervoase a ochiului.

Prin structura sa anatomică, ochiul prezintă zone de sensibilitate nervoasă mai accentuată, cum ar fi corneea (mai ales zona care mărgineşte irisul) şi sclerotica (în zona posterioară a ochiului).

Orice fel de excitare a nervilor oculari duce la un răspuns dureros şi acesta este primul element cu care ne întîlnim la aplicarea soluţiilor oftalmice.

Pătrunderea substanţelor active prin cornee este dependentă de starea de ionizare a acestora în soluţie, de caracterul lor hidrofil sau lipofil şi de mărimea moleculelor.

Trecerea substanţelor active prin cornee se efectuează prin mecanisme diferite, dependent de natura acestora.

★

La prepararea medicamentelor oftalmice, farmacopeele dau anumite reguli generale şi prezintă detalii la fiecare preparat în parte.

Regulile generale nu sînt unitare în toate farmacopeele.

F.R. VIII recomandă ca soluţiile oftalmice să fie preparate prin dizolvarea substanţelor medicamentoase în apă distilată, proaspăt fiartă şi răcită, în timp ce *F. Belg. V* recomandă apa pentru injecţii, iar *F. Franc. VIII* indică apa distilată sau infuzii, fără nici o altă specificaţie.

Toate farmacopeele recomandă ca soluţiile oftalmice să fie pe cît posibil izotonice, iar unele din ele menţionează şi pH-ul la care trebuie aduse .

Farmacopeele editate în ultimii 10—15 ani au înscris şi condiţia ca aceste preparate să fie sterile.

În această privinţă, unele farmacopei menţionează că aceste preparate trebuie să fie eliberate steril, în timp ce altele precizează că se pot adăuga antiseptici compatibili cu substanţele medicamentoase.

F.R. VIII (*supl. 1968*) este mai categorică în această privinţă. Ea prevede ca soluţiile care reprezintă o singură doză să fie sterilizate,

Scanned with OKEN Scanner

iar la celelalte să se adauge antiseptici în concentraţii satisfăcătoare, în funcţie de componentele fiecărui preparat în parte. Cu alte cuvinte, antisepticul în concentraţia folosită are rol sterilizant.

Alte farmacopei, cum este *D.A.B. VII*, admit maximum 10 corpi microbieni/ml, fără prezenţa bacililor coli sau a florei coliforme.

În ultimii 10—15 ani au apărut numeroase cercetări care au adus contribuţii importante la clarificarea modului de preparare şi a condiţiilor de calitate ale acestei forme farmaceutice. Aceste cercetări au fost determinate de două cauze principale :

— insuccesele observate cu preparate care conţineau substanţe cu acţiune specifică faţă de agenţii care provocau afecţiunea ;

— suprainfecţiile cauzate de aceste preparate.

Insuccesele observate uneori au fost puse pe seama intoleranţei locale a preparatelor, care produceau iritaţii şi substanţa activă era repede îndepărtată de lichidul lacrimal, fără să aibă răgazul să acţioneze asupra germenului infecţios. Aceste intoleranţe au fost atribuite defecţiunilor în tehnica de preparare, ceea ce a impulsionat cercetările să stabilească rolul pe care îl au izotonizarea şi ajustarea pH-ului în cazul soluţiilor oftalmice apoase.

Numeroase cercetări au demonstrat că unele soluţii oftalmice constituie medii prielnice pentru creşterea microorganismelor şi s-au publicat mai multe anchete care au stabilit natura şi numărul germenilor din soluţiile oftalmice şi s-au semnalat numeroase cazuri de suprainfecţii în aceste preparate.

Pe baza cercetărilor din ultimii ani, farmacopeele au îmbunătăţit monografiile privitoare la prepararea medicamentelor oftalmice, înscriind date mai concrete privitoare la condiţiile de calitate.

În general, farmacopeele actuale fac o serie de recomandări care pot fi rezumate la <u>următoarele</u> :

— alegerea unui vehicul sau excipient şi a unei tehnici de lucru care să asigure stabilitatea componentelor active pe toată durata tratamentului şi să evite interacţiunile care pot avea loc între medicamente şi substanţele ajutătoare ;

— asigurarea sterilităţii preparatelor fie prin sterilizare cu ajutorul căldurii şi folosirea unui ambalaj corespunzător, fie prin asocierea de antiseptici în concentraţii potrivite, spre a menţine sterilitatea pe toată durata tratamentului, în preparatele cu mai multe doze ;

— izotonizarea soluţiilor apoase şi ajustarea pH-ului, ori de cîte ori este posibil, pentru a realiza preparate mai bine tolerate de mucoasa oculară ;

— divizarea foarte fină a substanţelor active, ori de cîte ori sînt suspendate într-un vehicul lichid sau în excipienţi pentru unguente.

Medicamentele oftalmice frecvent utilizate astăzi pot fi clasificate în : *soluţii oftalmice*, *suspensii oftalmice* şi *unguente oftalmice* (care se studiază la capitolul unguente).

<u>Soluţiile oftalmice</u> sînt reprezentate prin : picături de ochi, băi oculare, soluţii pentru lentilele de contact şi înlocuitori de lacrimi.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste preparate se deosebesc între ele prin natura şi concentraţia ingredientelor, cît şi prin destinaţia şi modul de administrare.

Picăturile de ochi

Sînt soluţiile oftalmice, care conţin substanţe active în concentraţie relativ mare şi care se aplică sub formă de picături în sacul conjunctival, cu ajutorul unui instilator. Este forma cea mai curent folosită, la care ne vom referi îndeosebi cînd vom discuta prepararea soluţiilor oftalmice.

Băile oculare

Sînt soluţii oftalmice apoase cu o concentraţie mai mică de substanţe active, destinate spălării globului ocular şi conjunctivei pentru îndepărtarea secreţiilor purulente sau folosite pentru efectul lor calmant, slab astringent sau descongestionant.

Băile oculare numite şi ape pentru ochi sau loţiuni oculare, se administrează călduţe. Unii autori propun ca apele oftalmice să se prepare în concentraţie mai mare, urmînd ca la aplicare să fie diluate cu apă distilată.

O formulă dată în literatură este următoarea :

Acid boric	1,80 g
Sulfat de zinc	0,15 g
Clorhidrat de adrenalină soluţie 1‰	2,0 ml
Apă distilată la	100 ml

Se va dilua la întrebuinţare cu un volum egal de apă distilată, sterilă, caldă.

În acest fel se evită încălzirea preparatului spre a nu suferi alterări unele componente active.

Băile oftalmice se aplică cu ajutorul unui pahar cu o formă specială, la care deschiderea este astfel modelată ca să se aplice cît mai etanş pe orbită.

Soluţii pentru lentile de contact

Înlocuirea ochelarilor, cu lentile aplicate direct pe cornee, practicată în ultimul timp, implică utilizarea unui lichid lubrifiant care să permită contactul lentilei cu corneea, să asigure fixarea acesteia pe cornee şi să prevină în acelaşi timp desprinderea lentilei la mişcări bruşte ale ochilor sau pleoapelor.

Întrucît de natura acestor soluţii depinde timpul cît pot fi suportate acest tip de lentile pe cornee, formularea şi prelucrarea acestora constituie o problemă importantă. Soluţiile pentru lentilele de contact trebuie să fie izotonice, să aibă o viscozitate potrivită şi un pH în jurul lui 8.

H. W. Hind şi F. M. Goyan (207), într-un studiu efectuat pe 10 000 de cazuri, au constatat o bună toleranţă a lentilelor de contact la aproxi-

Scanned with OKEN Scanner

mativ 90% din cazurile în care se utilizează una din soluţiile următoare :

I. Borat de sodiu 11,5 g
Acid boric 4,9 g
Clorură de sodiu 1,2 g
Clorură de potasiu 0,2 g
Clorură de calciu 0,2 g
Apă distilată sterilizată la 1 000 ml

Soluţia este echivalentă osmotic cu o soluţie de clorură de sodiu 0,9% şi are pH 8,7.

II. Bicarbonat de sodiu 15,0 g
Apă distilată sterilizată la 1 000 ml

Soluţia este echivalentă osmotic cu soluţia de clorură de sodiu 0,9% şi are pH 8,2.

III Bicarbonat de sodiu 20,0 g
Apă distilată sterilizată la 1 000 ml

Soluţia are pH-ul 8,2.

Respectarea pH-ului de 8,2 pentru soluţiile de bicarbonat de sodiu asigură o bună toleranţă. La conservare, soluţiile pentru lentilele de contact preparate cu bicarbonat de sodiu devin iritante prin creşterea pH-ului la 8,9. Un adaos de 0,1 — 0,5% metilceluloză sau 1,4% alcool polivinilic măreşte toleranţa.

Popularitatea de care se bucură lentilele de contact în străinătate au dus la o serie de cercetări în această direcţie, formulele propuse fiind foarte variate, în general folosindu-se soluţii tamponate la un pH cuprins între 7,8 şi 8,2.

Despre asemenea soluţii-tampon se va discuta mai departe în cadrul asigurării stabilităţii principiilor active prin tamponarea soluţiilor la un pH optim.

Folosirea de soluţii de contact nepotrivite duce, în funcţie şi de sensibilitatea bolnavului, la tulburări vizuale (imagini irizate), fotofobie, lăcrimare etc., lentilele neputînd fi suportate mai mult de cîteva ceasuri.

d) Înlocuitorii de lacrimi

Sînt soluţii oftalmice destinate a umecta ochii în cazurile de insuficienţă a fluxului lacrimal. Compoziţia acestor soluţii variază după autori, cel mai des fiind folosite următoarele soluţii :

I. Gelatină 0,1 g
Soluţie izotonică de clorură de sodiu (pH 7,6) la 100 ml
II. Metilceluloză 4 000 cP 0,33 g
Soluţie-tampon fosfat Sörensen pH 6,8 50 ml
Soluţie izotonică de clorură de sodiu 50 ml

II. Prepararea soluțiilor oftalmice

Prepararea soluțiilor oftalmice prezintă unele elemente comune preparării soluțiilor injectabile. Pentru a evita repetările, în cele ce urmează se vor discuta numai problemele caracteristice soluțiilor oftalmice, urmînd ca pentru unele aspecte, cum sînt prepararea în condiții de asepsie, sterilizarea prin căldură, procedee de calcul al izotonicizării etc., să se facă trimiteri la capitolul „Soluții injectabile".

1. Materii prime

a) Substanțe active

O atenție deosebită se va da purității substanțelor și faptului că unele substanțe, cristalizînd cu una sau mai multe molecule de apă, pot prin eflorescență să piardă parțial sau total apa de cristalizare. În urma acestui fenomen, soluțiile oftalmice pot avea concentrații diferite în substanța activă, deși la prepararea aceasta s-a cîntărit riguros. Acest fenomen apare mai evident la sulfatul de zinc, bromhidratul de scopolamină, sulfatul de sodiu, fosfatul de sodiu etc.

Sulfatul de zinc ($ZnSO_4.7H_2O$) (gr. mol. 287) poate pierde 6 din moleculele de apă de cristalizare înainte de 100° (a 7-a o pierde numai prin încălzire la 200°). Pe această proprietate s-au bazat cercetătorii maghiari B. Rediger și G. Kedvessy (208), cînd propun folosirea în farmacie a sulfatului de zinc cu 1 H_2O, care se poate obține prin încălzirea sulfatului de zinc oficinal timp de 30 — 40 de minute, la lampa cu infraroșii la 100 — 120° sau, în lipsă, 4 ore la etuvă la 170 — 180°. Sulfatul de zinc cu 1 H_2O are un conținut de 86,6% $ZnSO_4$ față de 56,1% cît conține produsul cristalizat cu 7 H_2O.

Bromhidratul de scopolamină, prin pierderea apei de cristalizare ($3H_2O$), fenomen care are loc sub 100°, devine cu aproximativ 12% mai concentrat.

Sulfatul de sodiu prevăzut uneori ca izotonizant trebuie folosit sub formă anhidră, luîndu-se în lucru o cantitate corespunzătoare celei cu apa de cristalizare.

Fosfatul de sodiu întrebuințat la prepararea soluțiilor-tampon este produsul cristalizat cu 2 molecule de apă. În lipsa acestui produs se va folosi fosfatul disodic cu 12 H_2O menținut la aer pînă la eflorescență completă, cînd conține numai 7 H_2O. Același produs se poate obține prin cristalizarea fosfatului disodic la o temperatură peste 33°. Cristalele care se depun sînt esorate fără precauții speciale, ele nefiind eflorescente.

F. R. VIII prevede fosfatul bisodic cu 2 H_2O, alte farmacopei adoptă soluțile-tampon propuse de H. W. Hind și F. M. Goyan (209), care folosesc fosfatul disodic și fosfatul monosodic anhidru. De aceea ori de cîte ori este cazul, se va da o atenție deosebită calității produsului,

Scanned with OKEN Scanner

ţinîndu-se seama de numărul de molecule de apă de cristalizare şi executîndu-se calculele necesare de transformare a unui produs în altul. Pentru substanţele discutate se pot folosi tabelele XXV—XXVIII.

Tabelul XXV

Se prescrie 1 g Sulfat de zinc	Se va folosi		
	$ZnSO_4$	$ZnSO_4$ 7 H_2O	$ZnSO_41H_2O$
$ZnSO_4$	1,00	1,78	1,11
$ZnSO_47H_2O$	0,56	1,00	0,62
$ZnSO_41H_2O$	0,90	1,60	1,00

F. R. VIII prevede sulfatul de zinc cristalizat cu $7H_2O$.

Tabelul XXVI

Se prescrie 1 g Bromhidrat de scopolamină	Se va folosi	
	sarea cu $3H_2O$	sarea anhidră
Produs cu 3 H_2O	1,00	0,88
Produs anhidru	1,14	1,00

F R. VIII prevede bromhidrat de scopolamină cristalizat cu $3H_2O$.

Tabelul XXVII

Se prescrie 1 g Sulfat de sodiu	Se va folosi	
	$Na_2SO_410\ H_2O$	Na_2SO_4
$Na_2SO_410\ H_2O$	1,00	0,44
Na_2SO_4	2,26	1,00

F.R. VIII prevede pentru izotonizarea sulfatului de sodiu anhidru.

Tabelul XXVIII

Se prescrie 1 g Fosfat de sodiu	Se va folosi			
	$Na_2PO_4H12H_2O$	$Na_2PO_4H7H_2O$	$Na_2PO_4H\ 2H_2O$	Na_2PO_4H
$Na_2PO_4H\ 12H_2O$	1,00	0,74	0,49	0,39
$Na_2PO_4H\ 7H_2O$	1,33	1,00	0,66	0,53
$Na_2PO_4H\ 2H_2O$	2,01	1,50	1,00	0,79
Na_2PO_4H	2,52	1,88	1,25	1,00

Scanned with OKEN Scanner

Obişnuit, pentru prepararea soluţiilor-tampon se indică şi felul fosfatului ce urmează a fi folosit.

b) Soluţii titrate

O altă precauţie care trebuie luată la prepararea soluţiilor oftalmice este legată de faptul că obişnuit acestea se prescriu în cantităţi mici (între 5 şi 20 ml), astfel încît se iveşte necesitatea cîntăririi unor cantităţi foarte mici de substanţe active, de agenţi de izotonizare sau tamponare şi mai ales de conservanţi.

În acest fel, pentru o preparare corectă a soluţiei oftalmice ar fi necesară folosirea unei balanţe analitice. Cum asemenea balanţe lipsesc în farmacii, pentru a se obţine rezultate la fel de bune, se recomandă folosirea de soluţii titrate din unele substanţe medicamentoase active.

De aceea, o preocupare de seamă pentru farmacist o constituie prelucrarea soluţiilor titrate (denumite uneori şi soluţii stoc), ca şi a soluţiilor izotonice şi tamponate, denumite soluţii de bază pentru soluţii oftalmice.

Soluţiile titrate se prepară în aşa fel ca între substanţa activă şi vehicul să existe un raport care să permită calcularea uşoară a cantităţii care urmează a se lua în lucru (de exemplu : 1 : 100 g/v sau 1 : 1000 g/v).

Ca şi soluţiile injectabile, este preferabil ca soluţiile oftalmice să se prepare prin sistemul greutate/volum, întrucît calculele de izotonizare se referă obişnuit la volum. Pe de altă parte dacă se foloseşte pentru izotonizare „metoda echivalenţilor de clorură de sodiu", completarea cu soluţie izotonică se face tot la volum.

La prepararea soluţiilor titrate se va lua în lucru substanţa aşa cum este prevăzută în farmacopee, deoarece în prescripţii substanţa activă este totdeauna substanţa oficinală, chiar dacă acest lucru nu este trecut pe prescripţie.

Soluţiile titrate se prepară în cantităţi potrivite consumului, folosindu-se apa distilată sterilizată.

Se obişnuieşte a se prepara soluţii titrate şi din substanţele greu solubile la rece, care necesită pentru aceasta încălzire, în scopul economisirii de timp la prepararea soluţiei oftalmice (sulfatul de zinc, oxicianura de mercur).

Tot sub formă de soluţii stoc este recomandabil să se păstreze şi unele substanţe higroscopice, cum este clorura de calciu sau clorura de magneziu.

Iodurile şi sărurile de alcaloizi nu se pretează pentru soluţii stoc, deoarece în soluţie, stabilitatea acestora este redusă. Astfel trebuie combătută practica preparării de soluţii stoc de clorhidrat sau azotat de pilocarpină sau de sulfat de atropină, mai ales dacă consumul este redus.

c) Soluţii de bază

Datorită dificultăţilor de cîntărire şi manipulare a substanţelor ajutătoare (izotonizanţi, izohidrizanţi, antiseptici), folosite în cantităţi foarte mici, se recomandă prepararea unor soluţii denumite soluţii de

Scanned with OKEN Scanner

bază. Acestea constituie vehicule care uşurează prepararea soluţiilor oftalmice.

Literatura menţionează diferite soluţii la formularea cărora se ţine seama de influenţa pH-ului, îndeosebi asupra stabilităţii substanţelor medicamentoase ce urmează a fi prelucrate.

Obişnuit, soluţiile de bază pentru colire sînt soluţii autosterile tamponate la un anumit pH şi izotonizate.

F. R. VIII (supl. 1968) prevede următoarele soluţii de bază:
— dizolvant pentru soluţii oftalmice (pH 6,8);
— soluţie izotonică de clorură de sodiu;
— soluţie izoosmotică de acid boric 1,9%.

Folosirea soluţiilor de bază prezintă uneori dezavantajul că la adăugarea medicamentelor prescrise în cantităţi mai mari, izotonicitatea iniţială a soluţiei este influenţată, iar soluţiile oftalmice obţinute sînt hipertonice.

Pentru evitarea acestui inconvenient, J. B. Sprowl (210) propune ca la prepararea soluţiilor oftalmice cu soluţii de bază să se procedeze în felul următor: substanţa activă se dizolvă în cantitatea de apă (calculată cu ajutorul tabelului XII) necesară pentru a se obţine o soluţie izotonică şi se completează apoi la volumul prescris cu soluţia de bază.

2. Izotonizarea

Izotonizarea soluţiilor oftalmice apoase este operaţia prin care acestea sînt aduse la presiunea osmotică a lacrimilor.

Denumirea de izotonizare este legată de noţiunea de izotonicitate. Se numesc izotonice (mai corect izoosmotice) soluţiile care au o presiune osmotică identică cu a lichidului lacrimal.

Experimental, acest lucru se demonstrează separînd cu o membrană semipermeabilă soluţiile apoase care conţin aceeaşi substanţă în două concentraţii diferite. Din cauza presiunii diferite, solventul va traversa membrana în soluţia cu concentraţia mai mare. Fenomenul continuă pînă cînd se ajunge la un echilibru de concentraţie.

Tonicitatea unei soluţii este dependentă de numărul de particule (ioni, molecule sau agregate moleculare) aflate în soluţie. Acest fapt explică de ce soluţii cu concentraţii foarte diferite produc acelaşi efect osmotic; astfel 9,2 g zaharoză produc acelaşi efect osmotic ca şi 0,9 g clorură de sodiu, cînd sînt dizolvate într-un volum egal de apă.

Observaţia că soluţiile echimoleculare de diferiţi neelectroliţi sînt izoosmotice duce la concluzia că presiunea osmotică a unei soluţii se poate stabili determinîndu-se numărul particulelor (moleculelor în acest caz) aflate în soluţie. Acest lucru este dificil, în practică utilizîndu-se determinarea indirectă, bazată pe unele proprietăţi derivate din prezenţa în soluţie a unui număr diferit de particule.

Aceste proprietăţi, denumite şi coligative, se referă la corespondenţa dintre creşterea numărului de particule şi:
— creşterea presiunii osmotice;
— creşterea punctului de fierbere;

Scanned with OKEN Scanner

— scăderea punctului de congelare (crioscopic);
— scăderea presiunii de vapori.

În timp ce determinarea numărului particulelor este foarte dificilă, determinarea proprietăţilor coligative este relativ simplă.

a) Metode de determinare a izoosmozei

Din cele arătate mai sus se observă că pentru determinarea izoosmozei unei soluţii faţă de lacrimi se pot utiliza patru metode:

1. *Determinarea presiunii osmotice*

Această determinare se bazează pe difuziunea apei printr-o membrană semipermeabilă.

Pentru determinare se utilizează un aparat cu o construcţie simplă, constituit dintr-un cilindru de sticlă prevăzut la un capăt cu o membrană şi avînd anexat un manometru (fig. 31).

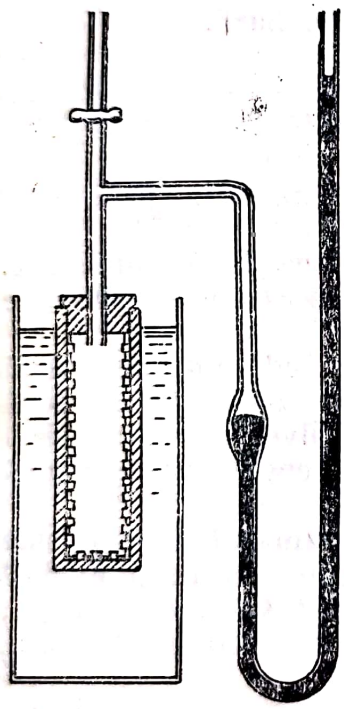

Fig. 31. — Aparat pentru determinarea presiunii osmotice.

În interiorul cilindrului, pe membrană se introduce soluţia căreia urmează a i se stabili presiunea osmotică. Aparatul se scufundă în apă pînă la nivelul soluţiei din interior şi se lasă în repaus. Apa, trecînd prin membrană în soluţia mai concentrată din interiorul aparatului, măreşte volumul acesteia şi împinge mercurul din manometru, indicînd în acest fel presiunea osmotică. Dacă membrana este permeabilă şi pentru solvat, fenomenul se complică, în sensul că în prima fază trece apa în soluţia mai concentrată şi lichidul se ridică în manometru. În faza următoare, moleculele substanţei dizolvate trec prin membrană din interior spre exterior şi nivelul mercurului scade pînă în momentul cînd concentraţia soluţiilor din ambele părţi ale membranei este identică (cînd soluţiile sînt izotonice).

Dacă în interiorul aparatului se introduce plasmă sanguină sau lichid lacrimal, iar în exterior o soluţie de clorură de sodiu 0,9%, se observă că lichidul în manometru rămîne staţionar, ceea ce înseamnă că soluţia de clorură de sodiu 0,9% este izoosmotică cu plasma sanguină sau cu lichidul lacrimal.

Dacă soluţia din exterior este mai concentrată, lichidul în manometru va scădea prin trecerea unei cantităţi din apa lichidului lacrimal în soluţia mai concentrată din exterior, denumită hipertonică.

Cum celulele sînt unităţi închise, orice influx de lichid duce la extensia (umflarea) acestora, celulele devin turgescente, fenomen însoţit de senzaţia de durere. Din acelaşi motiv, dacă prezenţa soluţiei hipotonice

este prelungită, presiunea din interiorul celulelor depăşeşte rezistenţa membranei celulare, aceasta se rupe şi se produce liza celulelor (plasmoliza).

Dacă, dimpotrivă, soluţia aplicată pe mucoasa oculară este mai concentrată ca lichidul lacrimal, fenomenul are loc invers, conţinutul celulelor se micşorează trecînd prin membrană şi diluînd soluţia din exterior. Celulele se crenelează, se zbîrcesc apărînd şi în acest caz senzaţia de durere. Fenomenul este reversibil cînd cauza care l-a produs a dispărut, deoarece în acest caz membrana celulară a rămas intactă. Aşadar, numai în condiţiile normale de izotonicitate a lichidului lacrimal cu conţinutul celulelor nu există durere. De aceea este important ca soluţiile ce se introduc în ochi să fie izotonice cu lichidul lacrimal.

Observaţiile practice au arătat însă că liza celulelor are loc abia cînd soluţia izotonică de clorură de sodiu (0,9%) este diluată la jumătatea concentraţiei. Acest fapt justifică în oarecare măsură părerea unor cercetători privind inutilitatea izotonizării soluţiilor oftalmice.

2. *Determinarea punctului de fierbere*

Metoda poate fi utilizată pentru stabilirea indirectă a presiunii osmotice.

O soluţie a unui produs nevolatil fierbe la o temperatură cu atît mai ridicată, cu cît soluţia (în apă) este mai concentrată, cu alte cuvinte, cu cît numărul particulelor din soluţie creşte. În soluţii diluate, creşterea punctului de fierbere este proporţională cu presiunea osmotică.

De aici se deduce că soluţiile apoase, cu acelaşi punct de fierbere ca al lacrimilor, sînt izotonice cu acestea; cele care au punctul de fierbere mai scăzut sînt hipotonice, iar cele care au punctul de fierbere superior sînt hipertonice.

3. *Determinarea presiunii de vapori*

Poate fi utilizată pentru stabilirea indirectă a presiunii osmotice, datorită următoarelor observaţii:

— tendinţa ce o au moleculele de solvent de a părăsi lichidul este cu atît mai redusă, cu cît numărul de molecule ale solventului este mai mare;

— în soluţii diluate, scăderea presiunii de vapori este proporţională cu creşterea presiunii osmotice.

Rezultă că soluţiile care prezintă o presiune de vapori asemănătoare cu a lichidului lacrimal sînt izotonice cu ele, cele care au o presiune de vapori mai mică sînt hipertonice, iar cele care au o presiune de vapori superioară sînt hipotonice.

4. *Determinarea punctului de congelare*

Este metoda curent folosită pentru stabilirea indirectă a presiunii osmotice, deoarece prin dizolvarea în apă a unei substanţe, apa nu mai îngheaţă la 0°, ci la o temperatură mai joasă, proporţională cu concentraţia soluţiei, respectiv cu numărul de molecule sau ioni aflaţi în soluţie. De

Scanned with OKEN Scanner

aici se deduce că soluţiile cu punct de congelare asemănător lacrimilor sînt izotonice cu ele, cele cu punctul de congelare mai scăzut sînt hipertonice, iar cele cu punctul de congelare superior sînt hipotonice.

Soluţiile apoase care au punctul de congelare — 0,52° vor fi deci izotonice cu lichidul lacrimal.

Cum între punctul de congelare (punctul crioscopic) a apei (0°) şi cel al soluţiilor izotonice cu lichidul lacrimal (—0,52°) este o diferenţă mică, este necesar pentru această determinare de unele precauţii speciale şi de un termometru foarte sensibil.

Un asemenea termometru este cel propus de Beckmann, care este o perfecţionare a termometrului Walferdin (211). Întreaga scară a acestui termometru nu cuprinde mai mult de 5—6°, însă are o asemenea lungime încît se pot efectua citiri pînă la 0,01°. Valoarea absolută a acestor grade poate fi schimbată după dorinţă, în funcţie de temperatura la care se execută măsurătoarea. Acest lucru este posibil datorită existenţei unui al doilea rezervor situat în partea superioară în care se trece excesul de mercur.

Cu termometrul Beckmann nu se pot determina temperaturile în sine, ci numai diferenţe de temperaturi cu o exactitate de 1/100.

Se stabileşte pe care punct al scării termometrului se situează punctul de congelare a solventului pur; apoi se stabileşte punctul de congelare a soluţiei. Diferenţa dintre aceste puncte dă Δ t în °C.

Scara termometrului cuprinde aproximativ 5°. Este necesar pentru determinările ce urmează să se facă ca mercurul în capilar să circule la temperatura de lucru în această porţiune a scării.

Dacă se lucrează la 0° se va introduce rezervorul inferior al termometrului în apă cu gheaţă.

Mercurul din rezervorul superior va fi absorbit şi se va situa la un nivel oarecare pe scară.

Deoarece determinările se fac în jurul temperaturii de 0°, cu variaţii de cel mult 2°, se va încerca scuturînd uşor termometrul sau încălzind uşor să se aducă suficient mercur în bazinul inferior al acestuia, astfel ca la aproximativ 0° mercurul să fie situat pe scara termometrului la partea superioară (4,0—4,5°).

În această poziţie, prin scăderea punctului de congelare cu 2—3°, coloana de mercur se va menţine pe scara termometrică şi se va putea stabili astfel cu precizie scăderea punctului de congelare.

Termometrul poate fi folosit şi la determinarea creşterii punctului de fierbere a apei cînd conţine substanţe în soluţie.

În acest caz se aduce rezervorul inferior al termometrului în apă la fierbere, mercurul din rezervor va trece parţial în rezervorul superior şi prin scuturarea uşoară a termometrului se va situa nivelul mercurului în partea inferioară a scalei cînd temperatura corespunde la aproximativ 100°.

Ca amestec refrigerent se recomandă gheaţă plus $MgSO_4$ (răceşte la — 3,9°). Amestecul de gheaţă şi clorură de sodiu răceşte prea repede (—21,2°).

Scanned with OKEN Scanner

Metoda crioscopică a lui Raoult foloseşte crioscopul lui Beckmann. Aparatul (fig. 32) este constituit din 2 eprubete de dimensiuni mari, din care una în interior 2 denumită tubul de congelare, prevăzută cu o tubulură laterală închisă cu un dop şi depăşind tubul exterior care are rol de manşon de aer.

Tubul interior este închis în partea superioară cu un dop de plută cu două perforaţii. Într-una se implîntă termometrul Beckmann 1 şi în cealaltă un mic tub de sticlă care serveşte de ghid la un fir gros de platină care foloseşte de agitator. Tot sistemul este aşezat într-un bazin şi fixat în garnitura metalică a acestuia. În acest bazin este dispus un agitator dintr-un fir metalic gros şi amestecul refrigerent potrivit a cărui temperatură trebuie să fie cu cîteva grade mai jos ca punctul de congelare a lichidului de examinat. Cu soluţii apoase se foloseşte un amestec de 1/3 sare şi 2/3 gheaţă în pulbere.

Manşonul exterior care se cufundă direct în amestecul refrigerent rămîne gol, aerul pe care-l conţine are rolul de protecţie, evitînd contactul direct dintre amestecul refrigerent şi recipientul de congelare.

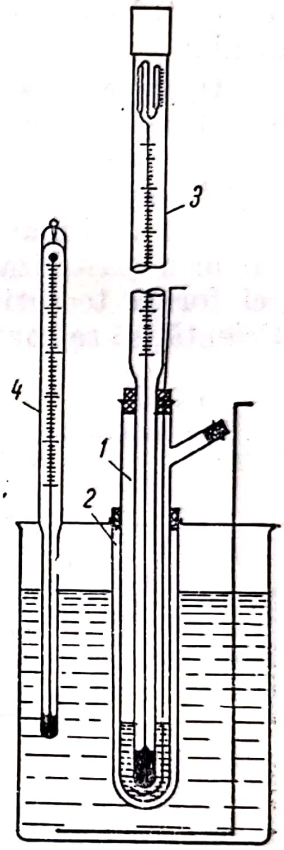

Fig. 32. — Crioscop Beckmann

Modul de lucru

Determinarea lui zero adevărat. Se pune apă distilată în tubul de congelare în aşa fel ca să acopere rezervorul termometrului care se scufundă în tub. Se aşteaptă, agitînd lichidul mereu, ca termometrul să arate — 0,5°. În acest moment se opreşte fenomenul de supratopire, introducînd în eprubetă un cristal de gheaţă pură care se prelevă de pe peretele crioscopului. Temperatura se ridică imediat. Se agită mereu pînă ce temperatura rămîne fixă mai multe minute. Se citeşte atunci cu o lupă amplasarea lui zero adevărat cu exactitatea de 1/100 grad.

Determinarea punctului de congelare iniţial. Acest punct corespunde apariţiei primului cristal de gheaţă în mediul considerat şi prin urmare la temperatura cea mai ridicată. Prin tubul lateral al tubului de congelare se introduce substanţă cîntărită. Cînd dispunem de o soluţie anumită, se introduce în locul apei distilate. Se reîncepe operaţia în aceleaşi condiţii ca mai înainte. Se încetează supratopirea cînd termometrul a coborît cu 1° sub zero adevărat, adăugînd un cristal de solvent solidificat. Temperatura creşte atunci brusc şi aceasta cu atît mai aproape de punctul căutat, cu cît supratopirea este mai puţin importantă.

Se repetă operaţia de mai multe ori, ţinînd seama de primul rezultat şi se aranjează în final ca supratopirea să nu depăşească 0,2° înainte de începerea cristalizării. Se notează în fine punctul de solidificare incipientă

Scanned with OKEN Scanner

Acest procedeu mai rapid necesită un minimum de 5 ml lichid. Se poate folosi aparatura din tehnica precedentă. Termometrul va fi gradat de la +1° la —5° (în 1/50 grad).

Se trasează curba de răcire a soluţiei şi se efectuează o extrapolare pentru a determina cu o precizie foarte suficientă temperatura de cristalizare incipientă. Această extrapolare se face uşor dacă se foloseşte un amestec refrigerent cu cel puţin 10° sub temperatura de congelare a solventului.

Dacă se trasează o curbă a indicaţiilor termometrului în funcţie de timp şi se ţine seama de temperatură la intervale convenabile, această curbă, în vecinătatea punctului de congelare, este întîi rectilinie (răcirea soluţiei), apoi ea creşte repede (fig. 33), trece printr-un maximum şi recoboară apoi mai lent decît prima ramură, din cauza reîncălzirii produsului prin cristalizarea solventului. Această ultimă parte a graficului (a cărei formă teoretică este o hiperbolă) poate, cu o aproximaţie foarte suficientă, să se confunde cu o dreaptă datorită slabei concentraţii folosite.

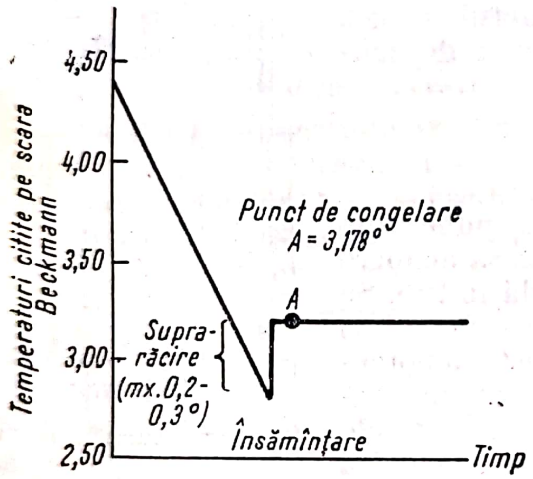

Fig. 33. — Graficul obţinerii punctului de congelare.

Pentru a obţine temperatura de solidificare începătoare se prelungeşte dreapta AB şi se notează temperatura care corespunde la punctul său de întîlnire cu prima. Această temperatură va fi luată ca valoarea Δ.

Oscilaţiile agitatorului se reglează cu ajutorul unui metronom cu viteza de 4—5 lovituri/sec.; se măsoară timpul cu ajutorul unui cronometru.

F. Henricoul (213) prezintă în graficele din figura 34 curbele de răcire realizate prin metoda Moulin pentru soluţii de clorură de sodiu, clorură de potasiu, lactoză şi zaharoză.

A. Jaumard (214) determină cu precizie punctul de congelare teoretică a unei soluţii, recurgînd la o metodă bazată pe suprimarea supratopirii care permite să se vadă primele cristale de gheaţă. O experienţă prealabilă condusă după procedeul Raoult indică valoarea apropiată de Δ t a soluţiei. Un crioscop cu eter permite să se obţină o răcire foarte lentă (1/100°/min.); cînd se atinge o temperatură superioară cu 5—6 sutimi de grad celei determinată în experienţa prealabilă, se proiectează în soluţie un microcristal de gheaţă. Temperatura este suficient de joasă pentru ca cristalul să nu se topească imediat şi în cursul agitării se vede scînteind datorită unei iluminări electrice dispusă în spatele aparatului. Cînd s-a atins temperatura de congelare incipientă, se constată apariţia de noi cristale, al căror număr creşte pe măsura răcirii. Această metodă nu este valabilă

Scanned with OKEN Scanner

decît pentru soluţii limpezi şi slab colorate. Se obţin rezultate uşor superioare celor indicate de metoda Raoult.

Fiecare constituent al soluţiei intervine în scăderea punctului de congelare şi valoarea măsurată prin metodele precedente corespunde punctelor de congelare individuale.

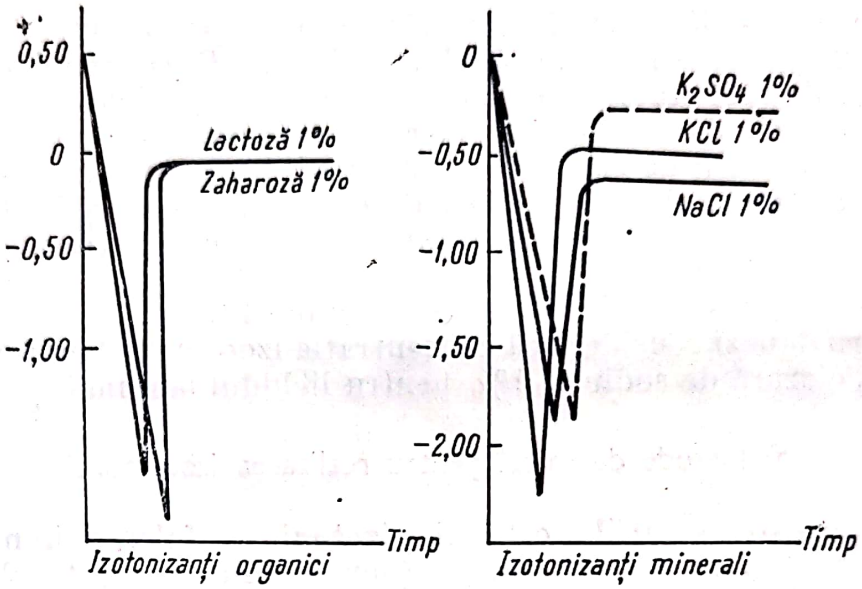

Fig. 34. — Curbe de răcire realizate prin metoda Moulin.

În funcţie de temperatura care se determină este necesară corectarea rezultatelor multiplicîndu-le cu factorii din tabelul XXIX. Aceşti factori de corecţie sînt necesari pentru a înlătura erorile provenite, deoarece cantităţile de mercur în sistemul de măsurare sînt diferite după temperatura la care se fac determinările.

Tabelul XXIX

Factorii de corecţie ce urmează a fi aplicaţi la determinările cu termometrul Beckmann

Temperatura	Factorul	Temperatura	Factorul
0°	0,9931	60°	1,0105
10°	0,9968	70°	1,0125
20°	1,0000	80°	1,0143
30°	1,0029	90°	1,0161
40°	1,0056	100°	1,0177
50°	1,0082		

Concentraţia unei soluţii de clorură de sodiu izotonică cu lichidul lacrimal a fost considerată iniţial (Massart) a fi 13,9 ‰, deoarece nu producea durere.

Scanned with OKEN Scanner

Punctul de congelare a lichidului lacrimal a fost determinat pentru prima dată de Lumière şi Chevrotier (215) şi stabilit la —0,80°, valoare care corespunde cu cea a unei soluţii de clorură de sodiu 14‰.

În 1930, A. Ridley (216) arată că punctul de congelare a lacrimilor este — 0,551° şi că acesta corespunde unei soluţii de 9‰ de clorură de sodiu.

Între anii 1945 şi 1947, cercetările lui C. G. Lund, P. Nielsen şi K. Pedersen-Bjergaard (217) şi ale lui A. Krogh, C. G. Lund şi K. Pedersen-Bjergaard (218) stabilesc că datele lui Lumière şi Chevrotier nu corespund realităţii şi arată că lichidul lacrimal este izotonic cu o soluţie conţinînd 0,9% g clorură de sodiu şi are punctul de congelare — 0,52°. Ei au verificat rezultatele obţinute, folosind tehnica propusă de Hill şi descrisă de V. Roepke (219), pentru determinarea termoelectrică a tensiunii de vapori (vezi mai jos).

Valorile au fost confirmate de A. Jaumard (214).

Autorii danezi consideră că concentraţia izoosmotică cu serul sanguin este 8,6‰ clorură de sodiu şi 9‰ pentru lichidul lacrimal.

b) Metode de calcul pentru realizarea izoosmozei

La prepararea soluţiilor oftalmice izotonice se folosesc în mod practic formule şi tabele, precum şi grafice (nomograme) cu ajutorul cărora se calculează rapid cantitatea de substanţă izotonizantă ce urmează a se adăuga unei soluţii oftalmice hipotonice, pentru izotonizare.

1. *Metoda de calcul bazată pe scăderea punctului de congelare*

Dependent de greutatea moleculară şi gradul de disociere în soluţii îapoase diluate, fiecărei substanţe folosită la prepararea soluţiilor oftalmice i corespunde pentru o anumită concentraţie o scădere a punctului de congelare notată Δ t.

Calcularea scăderii punctului de congelare (Δ t) se poate efectua pentru concentraţii pînă la 0,1 *M* cu ajutorul formulei de mai jos, propusă de Van Horst, H. Böhme (220) pentru soluţiile de alcaloizi.

$$\Delta t = n \cdot K \frac{g \cdot 1\,000}{M \cdot L} \text{ şi } g = \frac{\Delta t \cdot M \cdot L}{n \cdot K \cdot 1\,000}$$

în care:

K = constantă individuală pentru fiecare solvent; pentru apă K = = 1,86;

g = greutatea substanţei active;

M = greutatea moleculară a substanţei active;

L = greutatea solventului plus a substanţei dizolvate;

n = numărul de ioni în care disociază substanţa.

Pentru prepararea a 30 ml soluţie izotonică de clorhidrat de morfină 2%, Δ t va fi:

$$\Delta t = 2 \cdot 1{,}86 \cdot \frac{0{,}6 \cdot 1\,000}{375{,}5 \cdot 30} = 0{,}20°$$

Scanned with OKEN Scanner

Pentru concentraţii mai mari ca 0,1 *M*, disocierea nu mai este totală, iar metoda de mai sus dă rezultate care se depărtează de cele obţinute experimental, de aceea s-au întocmit tabele cu rezultatele experimentale.

Asemenea tabele sînt : tabelul propus de H. Böhme pentru cîteva substanţe izotonizante (tabelul XXX), tabelul propus de Bütikofer pentru clorură de sodiu şi azotat de potasiu (tabelul XXXI) şi tabelul propus de Pedersen-Bjergaard pentru cele mai uzitate substanţe medicamentoase utilizate în soluţii injectabile şi soluţii oftalmice (tabelul XXXII).

Tabelul XXX

Concentraţia soluţiilor unor săruri (g/g) şi scăderea corespunzătoare a punctului de congelare

Scăderea punctului de congelare	Fosfat disodic $12H_2O$ 358,2	Bicarbonat de sodiu $10H_2O$ 84,01	Borat de sodiu $10H_2O$ 381,4	Sulfat de zinc $7H_2O$ 287,6	Azotat de argint 169,9	Iodură de potasiu 166,0	Iodură de sodiu 149,9	Sulfat de sodiu $10H_2O$ 322,2	Azotat de potasiu 101,1	Azotat de sodiu 85,01	Clorură de potasiu 74,50	Clorură de sodiu 58,46
0,05°	0,38	0,09	0,17	0,55	0,24	0,23	0,22	0,32	0,14	0,12	0,09	0,07
0,10°	0,76	0,21	0,36	1,17	0,48	0,46	0,45	0,61	0,28	0,24	0,21	0,16
0,15°	1,13	0,34	0,52	1,83	0,72	0,70	0,67	1,02	0,43	0,36	0,32	0,25
0,20°	1,51	0,46	0,74	2,50	0,98	0,94	0,90	1,38	0,59	0,49	0,43	0,34
0,25°	1,92	0,59	1,00	3,16	1,24	1,19	1,16	1,77	0,76	0,62	0,54	0,42
0,30°	2,34	0,71	1,27	3,85	1,51	1,45	1,34	2,13	0,91	0,75	0,65	0,51
0,35°	2,75	0,83	1,55	4,57	1,78	1,70	1,56	2,52	1,07	0,87	0,76	0,59
0,40°	3,18	0,96	1,84	5,29	2,05	1,96	1,79	2,90	1,24	1,00	0,87	0,68
0,45°	3,60	1,08	2,08	6,10	2,32	2,20	2,01	3,31	1,40	1,12	0,98	0,77
0,50°	4,01	1,20	2,47	6,88	2,60	2,45	2,23	3,72	1,56	1,25	1,09	0,85
0,55°	—	1,33	2,83	7,66	2,90	2,69	2,46	4,10	1,72	1,37	1,20	0,94
0,60°	—	1,45	—	8,48	3,17	2,94	2,68	4,51	1,90	1,51	1,32	1,03
0,65°	—	1,57	—	—	3,46	3,17	2,90	4,92	2,06	1,64	1,43	1,12
0,70°	—	1,69	—	—	3,74	3,44	3,12	5,35	2,24	1,78	1,54	1,21
0,75°	—	1,82	—	—	4,02	3,70	3,35	5,83	2,43	1,91	1,65	1,29
0,80°	—	1,94	—	—	4,31	3,96	3,58	6,30	2,60	2,05	1,77	1,38

În tabelul întocmit de A. Pedersen Bjergaard şi colab. sînt trecute substanţele cele mai des uzitate sub formă de soluţii injectabile sau colire. În dreptul fiecărei substanţe este indicată valoarea Δ t corespunzătoare concentraţiilor variind între 0,25% şi concentraţia izotonică (trecută exact în coloana finală).

Folosirea acestui tabel permite, printr-un calcul simplu, aflarea cantităţii de substanţă izotonizantă (clorură de sodiu, azotat de sodiu, bicarbonat de sodiu, glucoză etc.) ce urmează a fi adăugată soluţiei hipotonice pentru a o izotoniza.

Deoarece numai soluţiile hipotonice se izotonizează, este necesar în primul rînd să se stabilească dacă soluţia este hipotonică.

Dacă scăderea punctului de congelare pentru ingredientul respectiv (sau suma valorilor reprezentînd scăderea punctului de congelare a ingre-

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea punctului de congelare a soluţiilor de clorură de sodiu (II) şi azotat de sodiu (III) care conţin...g % (I)

I	II	Diferenţă	III	Diferenţă
0,0	0,000	—	—	—
0,5	0,031	31	0,016	16
1,0	0,062	31	0,034	18
1,5	0,091	29	0,050	16
2,0	0,121	30	0,067	17
2,5	0,150	29	0,084	17
3,0	0,179	29	0,099	15
3,5	0,208	29	0,115	16
4,0	0,237	29	0,131	16
4,5	0,265	28	0,146	15
5,0	0,294	29	0,162	16
5,5	0,322	28	0,178	16
6,0	0,351	29	0,196	18
6,5	0,379	28	0,212	16
7,0	0,407	28	0,228	16
7,5	0,436	29	0,245	17
8,0	0,464	28	0,260	15
8,5	0,492	28	0,275	15
9,0	0,520	28	0,291	16
9,5	—	—	0,306	15
10,0	—	—	0,323	17
10,5	—	—	0,338	15
11,0	—	—	0,354	16
11,5	—	—	0,370	16
12,0	—	—	0,386	16
12,5	—	—	0,402	16
13,0	—	—	0,418	16
13,5	—	—	0,432	14
14,0	—	—	0,449	17
14,5	—	—	0,464	15
15,0	—	—	0,481	17
15,5	—	—	0,495	14
16,0	—	—	0,512	17
16,5	—	—	0,520	8

dientelor din soluţiile oftalmice compuse) este sub —0,520°, soluţia este hipotonică şi necesită izotonizare. Exemple:

— soluţia oftalmică de acid boric 1% avînd $\Delta t = -0,283°$ este hipotonică, în timp ce soluţia 1,90% avînd $\Delta t = -0,520°$ este izotonică;

— soluţia cu conţinutul de mai jos:

— Vitamina B_1	2,00 g	$\Delta t = 0,261°$
— Clorura de sodiu	0,25 g	$\Delta t = 0,150°$
— Apă distilată	100 ml	$\Delta t = 0,000$
	Total...	$\Delta t = 0,411°$

Scanned with OKEN Scanner

este hipotonică, deoarece suma valorilor reprezentînd scăderea punctului de congelare pentru ingrediente este sub — 0,520°.

— Soluţia cu conţinutul de mai jos :

— Sulfatiazol sodic	10,00 g	Δt = peste —0,490°
— Clorură de sodiu	0,50 g	Δt = —0,294°
— Apă distilată	100 ml	Δt = 0,000
	Total...	Δt = — 0,784°

este hipertonică, deoarece totalul Δt depăşeşte valoarea — 0,520°.

După ce s-a stabilit că soluţia este hipotonică şi s-a aflat Δt, se va completa cu clorură de sodiu cantitatea necesară pentru a aduce Δt la — 0,520°.

Pentru aceasta se foloseşte tabelul XXXIII, care arată cantitatea de clorură de sodiu ce trebuie adăugată la 100 ml colir pentru a scădea punctul de congelare cu valori cuprinse între — 0,006 şi — 0,520°.

Tabelul XXXIII

Coborîrea punctului de congelare (Δt) stabilită experimental pe soluţii de clorură de sodiu de diferite concentraţii (* = g la 100 g, ** = g la 100 ml) şi concentraţia izotonică (izoosmotică) la care se observă o scădere a punctului de congelare de —0,520

Concentraţia în clorură de sodiu (* sau **)		Concentraţia în clorură de sodiu (* sau **)		Concentraţia în clorură de sodiu (* sau **)		Concentraţia în clorură de sodiu (* sau **)		Concentraţia în clorură de sodiu (* sau **)	
0,01	0,006	0,26	0,156	0,51	0,300	0,76	0,442	1,45	0,826
0,02	0,012	0,27	0,162	0,52	0,305	0,77	0,447	1,50	0,854
0,03	0,019	0,28	0,167	0,53	0,311	0,78	0,453	1,55	0,882
0,04	0,025	0,29	0,173	0,54	0,316	0,79	0,458	1,60	0,909
0,05	0,031	0,30	0,179	0,55	0,322	0,80	0,464	1,65	0,937
0,06	0,037	0,31	0,185	0,56	0,328	0,81	0,470	1,70	0,964
0,07	0,043	0,32	0,191	0,57	0,334	0,82	0,475	1,75	0,992
0,08	0,050	0,33	0,196	0,58	0,339	0,83	0,481		
0,09	0,056	0,34	0,202	0,59	0,345	0,84	0,486		
0,10	0,062	0,35	0,208	0,60	0,351	0,85	0,492		
0,11	0,068	0,36	0,241	0,61	0,367	0,86	0,498		
0,12	0,074	0,37	0,220	0,62	0,362	0,87	0,503		
0,13	0,079	0,38	0,225	0,63	0,368	0,88	0,509		
0,14	0,085	0,39	0,231	0,64	0,373	0,89	0,514		
0,15	0,091	0,40	0,237	0,65	0,379	0,90	0,520		
0,16	0,097	0,41	0,243	0,66	0,385	0,95	0,584		
0,17	0,103	0,42	0,248	0,67	0,390	1,00	0,576		
0,18	0,109	0,43	0,254	0,68	0,396	1,05	0,604		
0,19	0,115	0,44	0,259	0,69	0,401	1,10	0,632		
0,20	0,121	0,45	0,265	0,70	0,407	1,15	0,660		
0,21	0,127	0,46	0,271	0,71	0,413	1,20	0,688		
0,22	0,133	0,47	0,277	0,72	0,419	1,25	0,715		
0,23	0,138	0,48	0,282	0,73	0,424	1,30	0,743		
0,24	0,144	0,49	0,288	0,74	0,430	1,35	0,771		
0,25	0,150	0,50	0,294	0,75	0,436	1,40	0,799		

Scanned with OKEN Scanner

Coborîrea punctului de congelare (Δt) a soluțiilor medicamentoase la diferite concentrații în grame în 100 g (x) sau în 100 ml (xx) soluție punctului de congelare de 0,520°

1	Concentrația × sau ×× 2	Concentrația soluțiilor medicamentoase (× sau ××														
		0,25 3	0,5 4	0,75 5	1,0 6	1,25 7	1,5 8	1,75 9	2,0 10	2,25 11	2,5 12	3,0 13	3,5 14	4,0 15	4,5 16	5,0 17
Acidum ascorbicum	××	0026	0053	0080	0106	0132	0158	0183	0209	0235	0260	0311	0362	0413	0464	0515
Acidum boricum	×	0075	0146	0215	0283	0350	0415	0481								
Acidum citricum	××	0025	0050	0075	0099	0122	0145	0169	0193	0217	0240	0287	0333	0380	0426	0472
Acidum lacticum	××	0065	0123	0180	0237	0290	0347	0401	0456	0510						
Acidum nicotinicum	××	0038	0078	0110	0145	0180										
Acidum tartaricum	××	0037	0075	0110	0144	0177	0210	0245	0278	0309	0342	0405	0468			
Acriflavinum	××	0013	0025	0037	0050	0063	0075	0088	0101	0114	0126	0150				
Adrenalinum tartaricum	×	0025	0050	0074	0098	0122	0144	0167	0190	0213	0235	0281	0326	0370	0414	0459
Aethylmorphinum hydrochloricum	×	0023	0045	0066	0088	0110	0131	0152	0173	0194	0215	0257	0298	0340	0382	0423
Aluminium kalium sulfuricum	×	0029	0054	0077	0100	0123	0144	0165	0185	0206	0226	0266	0305	0343	0381	0418
Ammonium chloratum	××	0175	0330													
Amphetaminum sulfuricum (Benzedrinum sulfuricum)	××	0033	0065	0097	0128	0160	0191	0222	0252	0282	0312	0372	0432	0492		
Antipyrinum	××	0025	0050	0073	0093	0114	0134	0154	0173	0193	0212	0250	0287	0329	0394	0429
Apomorphinum hydrochloricum	××	0022	0041	0060	0080	0099	0118	0137	0154							
Arecolinum hydrobromicum	××	0045	0084	0120	0155	0188	0220	0255	0285	0320	0353	0413	0473			
Argentum diaceylotanicum albuminatum (Targesin)	×	0024	0047	0071	0095	0118	0141	0165	0189	0213	0236	0283	0330	0378	0424	0472
Argentum nitricum	×	0046	0094	0142	0190	0238	0285	0333	0380	0427	0474					
Arsenum trioxidatum (As_4O_6)	××	0043	0085	0127	0170											
Atropinum sulfuricum	×	0020	0039	0057	0073	0089	0105	0121	0136	0152	0166	0196	0225	0253	0283	0311
Barbitalum solubile (Veronal-natrium) ($C_8H_{11}O_3N_2Na$)	××	0044	0087	0129	0170	0213	0253	0295	0336	0377	0419	0500				
Benzamsulfonamidum hydrochloricum (Marfanil)	××	0044	0085	0121	0159	0195	0232	0265	0299	0332	0365	0430	0495			
Benzylpenicillinum kalium	××	0025	0051	0077	0101	0125	0150	0175	0197	0220	0244	0290	0337	0382		
Benzylpenicillinum natrium	××	0026	0052	0076	0100	0123	0145	0168	0191	0214	0237	0280	0323	0366	0409	0451
Calcium chloratum ($CaCl_2 \cdot CH_2O$)	××	0048	0097	0148	0200	0254	0307	0360	0413	0467	0520					
Calcium gluconicum	××	0027	0050	0071	0091	0112	0130	0148	0167	0186	0203	0237				
Chininum hydrochloricum	××	0023	0043	0060	0077	0093	0109	0124	0140	0155	0169	0196				
Chinifonum: (Yatren)	××	0020	0039	0056	0073	0090	0106	0123	0139	0154	0170	0200				
Chloraminum T.		0033	0065	0096	0128	0160	0192	0224	0256	0288	0320	0382	0045	0508		
Chlortetraciclinum sulfuricum	××	0027	0047	0063	0077	0090	0103	0115	0127	0138	0150	0170	01090	0208		
Cinchocainum hydrochloricum (Percain)	××	0022	0040	0057	0074	0092	0106	0123	0138	0153	0168	0189	0198	0207	0216	0223
Cocainum hydrochloricum	×	0024	0047	0069	0090	0113	0133	0154	0174	0195	0215	0256	0296	0336	0376	0415
Codeinum phosphoricum	××	0020	0040	0059	0077	0096	0114	0133	0151	0169	0187	0223	0258	0293	0327	0361
Coffeinum natrium benzoicum	××	0042	0078	0111	0145	0180	0213	0246	0278	0310	0343	0404	0467			
Cuprum sulfuricum	×	0028	0054	0077	0098	0119	0140	0160	0179	0198	0217	0254	0290	0326	0361	0396
Dihidrostreptomycinum sulfuricum	××	0008	0017	0025	0033	0041	0049	0057	0064	0071	0078	0092	0105	0120	0134	0148
Ephedrinum hydrochloricum	×	0043	0083	0125	0165	0206	0287	0327	0367	0407	0485					
Ergometrinum maleinicum	××	0032	0054	0072	0088	0103	0117	0130	0143	0154	0165					
Glucosum ($C_6H_{12}O_6$)	××	0025	0050	0075	0100	0125	0151	0177	0203	0229	0254	0306	0359	0410	0463	0515
Glucosum ($C_6H_{12}O_6H_2O$)	××	0023	0044	0067	0090	0114	0137	0161	0184	0208	0232	0279	0327	0375	0375	0470
Glycerolum	××	0054	0103	0154	0203	0254	0303	0353	0402	0451	0500					
Hexamethylentetraminum	××	0030	0060	0095	0129	0164	0200	0235	0271	0307	0343	0418	0492			
Hexobarbytalum solubile (Evipan Na) ($C_{12}H_{15}O_3N_2Na$)	××	0042	0079	0115	0148	0185	0214	0250	0282	0315	0346	0410	0473			
Homatropinum hydrobromicum	××	0026	0049	0073	0096	0120	0143	0165	0189	0212	0235	0280	0325	0371	0416	0460
Kalium chloratum	××	0111	0220	0330	0440											
Kalium chloricum	×	0070	0140	0209	0278	0347	0415	0483								
Kalium jodatum	××	0052	0104	0155	0204	0254	0305	0353	0402	0451	0500					
Kalium nitricum	×	0083	0162	0243	0329	0403	0480									
Kalium permanganicum	××	0058	0112	0169	0223	0280	0337	0394	0450							
Kalium phosphoricum (K_2HPO_4)	××	0075	0143	0207	0267	0325	0383	0443	0500							
Kalium stibiotartaricum (Tartarus stibiatus)	××	0040	0065	0086	0104	0125	0142	0159	0174	0190	0204	0232	0260	0284	0308	03
Kalium sulfuricum	××	0070	0132	0193	0253	0315	0373	0435	0493							
Lobelinum hydrochloricum	××	0025	0047	0070	0091	0113	0133	0154	0174							
Magnesium sulfuricum	××	0025	0049	0072	0094	0115	0136	0157	0178	0199	0220	0261	0301	0341	0380	041
Menadionum solubile	××	0050	0090	0130	0170	0210	0250	0290	0330	0375	0415	0500				
Morphinum hydrochloricum	××	0023	0044	0065	0086	0107	0127	0147	0168	0188	0208	0248				
Natrium aceticum	××	0070	0138	0205	0270	0330	0391	0453	0512							
Natrium paraaminosalicylicum	××	0045	0086	0128	0170	0208	0247	0285	0324	0363	0400	0478				
Natrium benzoicum	××	0059	0118	0175	0232	0290	0349	0406	0463	0520						

Scanned with OKEN Scanner

Glycerolum	××	0054	0103	0154	0203	0254	0303	0353	0402	0451	0500			0375	0463	0515		
Hexamethylentetraminum	××	0030	0060	0095	0129	0164	0200	0235	0271	0307	0343	0418	0492		0375	0470	0526	
Hexobarbitalum solubile (Evipan Na)	××																	
($C_{12}H_{15}O_3N_2Na$)		0042	0079	0115	0148	0185	0214	0250	0282	0315	0346	0410	0473					
Homatropinum hydrobromicum	××	0026	0049	0073	0096	0120	0143	0165	0189	0212	0235	0280	0325	0371	0416	0460	0505	
Kalium chloratum	××	0111	0220	0330	0440													
Kalium chloricum	×	0070	0140	0209	0278	0347	0415	0483										
Kalium jodatum	××	0052	0104	0155	0204	0254	0305	0353	0402	0451	0500							
Kalium nitricum	×	0083	0162	0243	0329	0403	0480											
Kalium permanganicum	××	0058	0112	0169	0223	0280	0337	0394	0450									
Kalium phosphoricum (K_2HPO_4)	××	0075	0143	0207	0267	0325	0383	0443	0500									
Kalium stibiotartaricum (Tartarus stibiatus)	××	0040	0065	0086	0104	0125	0142	0159	0174	0190	0204	0232	0260	0284	0308	0332		
Kalium sulfuricum	××	0070	0132	0193	0253	0315	0373	0435	0493									
Lobelinum hydrochloricum	××	0025	0047	0070	0091	0113	0133	0154	0174									
Magnesium sulfuricum	××	0025	0049	0072	0094	0115	0136	0157	0178	0199	0220	0261	0301	0341	0380	0419	0	
Menadionum solubile	××	0050	0090	0130	0170	0210	0250	0290	0330	0375	0415	0500						
Morphinum hydrochloricum	××	0023	0044	0065	0086	0107	0127	0147	0168	0188	0208	0248						
Natrium aceticum	××	0070	0138	0205	0270	0330	0391	0453	0512									
Natrium paraaminosalicylicum	××	0045	0086	0128	0170	0208	0247	0285	0324	0363	0400	0478						
Natrium benzoicum	××	0059	0118	0175	0232	0290	0349	0406	0463	0520								
Natrium metabisulfurosum ($Na_2S_2O_5$)	××	0110	0208	0300	0389	0474												
Natrium chloratum	×	0150	0294	0436														
Natrium citricum ($C_6H_5O_7Na_3 \cdot 2H_2O$)	××	0046	0091	0135	0178	0220	0263	0306	0349	0391	0433	0518						
Natrium bicarbonicum	××	0104	0197	0290	0381	0473												
Natrium jodatum	××	0058	0112	0168	0222	0278	0332	0387	0440	0497								
Natrium nitrosum	××	0129	0249	0365	0481													
Natrium phosphoricum ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$)	××	0065	0127	0186	0243	0302	0360	0416	0470									
Natrium phosphoricum ($Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$)	××	0045	0086	0126	0166	0205	0243	0282	0320	0359	0397	0470						
Natrium phosphoricum acidum ($NaH_2PO_4 2H_2O$)	××	0060	0112	0160	0206	0252	0297	0341	0386	0430	0437							
Natrium salicylicum	××	0055	0106	0158	0210	0260	0310	0362	0412	0463	0514							
Natrium sulfuricum	××	0043	0080	0114	0148	0182	0214	0248	0280	0312	0343	0406	0467					
Natrium tetraboricum (Borax)	×	0080	0138	0190	0240	0288	0333	0378	0422	0464	0504							
Natrium thiosulfuricum	××	0048	0093	0137	0180	0224	0268	0310	0352	0396	0439							
Neoarsphenaminum (Neosalvarsan)	××	0060	0119	0173	0228	0283	0338	0395	0450	0505								
Niacinamidum (Amida acidului nicotinic)	××	0046	0082	0116	0148	0178	0206	0236	0263	0292	0319	0317	0422	0472	0520			
Nicethamidum	××	0028	0052	0076	0100	0123	0145	0168	0190	0213	0233	0276	0319	0360	0402	0443		
Oxedrinum tartaricum (Sympatol)	××	0029	0055	0080	0103	0127	0150	0173	0195	0239	0239	0324	0324	0366	0407	0448		
Oxycodeinonum hydrochloricum (Eukodal)	××	0023	0043	0063	0082	0100	0120	0136	0154	0173	0190	0225	0260	0294	0329	0363		
Papaverinum hydrochloricum	××	0016	0030	0046	0061	0076	0091	0106	0121									
Pentazolum (Cardiazol)	××	0037	0069	0099	0127	0155	0183	0210	0235	0261	0287	0337	0385	0433	0481			
Pethidinum hydrochloricum	××	0035	0066	0097	0125	0153	0182	0210	0235	0262	0288	0340	0392	0442	0492			
Phenobarbitalum solubile Luminal Natrium ($C_{13}H_{11}O_3N_2Na$)	××	0034	0069	0103	0135	0168	0201	0234	0266	0298	0331	0396	0460	0520				
Phenolum	××	0055	0103	0151	0199	0245	0291	0337	0381	0426	0470							
Physostigminum salicylicum	×	0023	0045	0067	0090													
Pilocarpinum hydrochloricum	×	0035	0065	0095	0128	0161	0191	0233	0255	0288	0320	0373	0445	0507				
Procainum hydrochloricum	××	0035	0066	0095	0122	0148	0174	0201	0227	0253	0278	0328	0376	0423	0470	0515		
Resorcinolum	××	0041	0081	0121	0161	0202	0241	0281	0319	0358	0396	0473						
Saccharum	××	0010	0022	0034	0046	0059	0072	0086	0100	0113	0126	0154	0182	0210	0239	026		
Saccharum lactis	××	0008	0018	0029	0040	0052	0064	0076	0088	0101	0113	0139	0165	0191	0218	024		
Streptomicinum (chlorură)	××	0025	0050	0075	0099	0122	0144	0167	0190	0213	0235	0235	0280	0325	0370	041		
Streptomicinum sulfuricum	××	0010	0020	0029	0038	0046	0055	0064	0073	0082	0091	0109	0125	0143	0161	017		
Strychnium nitricum	××	0016	0034	0052	0068													
Sulfathiazolum solubile	××	0033	0066	0095	0124	0153	0182	0210	0236	0263	0288	0340	0390	0440	0490			
Tanninum	××	0004	0008	0013	0017	0022	0026	0030	0034	0039	0043	0051	0060	0067	0076	008		
Tetracainum hydrochloricum (Pantocain)	××	0035	0062	0086	0109	0130	0150	0169	0189	0207	0226	0261	0296	0324	0341	035		
Theopylinum	××	0013	0025															
Thiaminum hydrochloricum (Aneurin)	××	0039	0074	0106	0139	0170	0200	0230	0261	0292	0321	0380	0437	0493				
Thiopentobarbitalum solubile ($C_{11}H_{17}O_2N_2SNa$)	××	0041	0080	0120	0155	0193	0230	0266	0302	0340	0375	0448	0520					
Uretanum	××	0046	0089	0134	0178	0223	0268	0310	0355	0399	0443							
Zincum sulfuricum	×	0025	0045	0065	0084	0103	0121	0139	0157	0175	0192	0226	0259	0292	0324	035		

Scanned with OKEN Scanner

...ile concentrații în grame în 100 g (x) sau în 100 ml (xx) soluție și concentrația izotonică (izoosmotică) (x sau xx) la care se ... punctului de congelare de 0,520°

Concentrația soluțiilor medicamentoase (× sau ××)																				Concentrație izotonică (izoosmotică) × sau ×
1,5	1,75	2,0	2,25	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	
8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
0158	0183																			5,05
0415	0481	0209	0235	0260	0311	0362	0413	0464	0515											1,90
0145	0169																			5,52
0347	0401	0193	0217	0240	0287	0333	0380	0426	0472	0517										2,3
		0456	0510																	—
0210	0245																			3,9
0075	0088	0278	0309	0342	0405	0468														—
0144	0167	0101	0114	0126	0150															5,7
		0190	0213	0235	0281	0326	0370	0414	0459	0503										
0131	0152																			6,18
		0173	0194	0215	0257	0298	0340	0382	0423	0464	0505									
0144	0165																			6,40
		0185	0206	0226	0266	0305	0343	0381	0418	0455	0492									—
0191	0222																			
0134	0154	0252	0282	0312	0372	0432	0492													4,23
		0173	0193	0212	0250	0287	0329	0394	0429	0464	0498									6,80
0118	0137																			
		0154																		—
0220	0255																			
		0285	0320	0353	0413	0473														3,88
0141	0165																			
0285	0333	0189	0213	0236	0283	0330	0378	0424	0472	0520										5,50
		0380	0427	0474																2,74
0105	0121																			
		0136	0152	0166	0196	0225	0253	0283	0311	0339	0366	0393	0421	0448	0475	0502				—
0253	0295																			8,85
		0336	0377	0419	0500															
0232	0265																			3,12
0150	0175	0299	0332	0365	0430	0495														
0145	0168	0197	0220	0244	0290	0337	0382													3,72
		0191	0214	0237	0280	0323	0366	0409	0451	0494										—
0107	0360																			5,80
0130	0148	0413	0467	0520																
0109	0124	0167	0186	0203	0237															2,50
0106	0123	0140	0155	0169	0196															—
0192	0224	0139	0154	0170	0200															—
		0256	0288	0320	0382	0045	0508													4,10
0103	0115																			—
		0127	0138	0150	0170	01090	0208													
0106	0123	0138	0153	0168	0189	0198	0207	0216	0223	0230	0237	0243	0249	0254	0260	0264	0269	0273	0278	—
0133	0154	0174	0195	0215	0256	0296	0336	0376	0415	0455	0494									6,33
0114	0133	0151	0169	0187	0223	0258	0293	0327	0361	0396	0430	0465	0500							7,29
0113	0246	0278	0310	0343	0404	0467														3,92
0110	0160	0179	0198	0217	0254	0290	0326	0361	0396	0431	0465	0497								6,85
0119	0057	0064	0071	0078	0092	0105	0120	0134	0148	0161	0174	0188	0200	0213	0225	0239	0251	0263	0277	—
0187	0327	0367	0407	0485																3,20
0117	0130	0143	0154	0165																—
0151	0177	0203	0229	0254	0306	0359	0410	0463	0515											5,05
0137	0161	0184	0208	0232	0279	0327	0375	0375	0470	0520										5,5
0103	0353	0402	0451	0500																2,60
0100	0235	0271	0307	0343	0418	0492														3,67
																				3,90
0214	0250	0282	0315	0346	0410	0473														5,67
0143	0165	0189	0212	0235	0280	0325	0371	0416	0460	0505										1,19
0115	0483																			1,88
0305	0353	0402	0451	0500																2,59
0180																				1,62
0337	0394	0450																		—
0383	0443	0500																		2,08
0142	0159	0174	0190	0204	0232	0260	0284	0308	0332											—
0373	0435	0493																		2,10
0133	0154	0174																		—
0136	0157	0178	0199	0220	0261	0301	0341	0380	0419	0458	0497									6,30
0250	0290	0330	0375	0415	0500															3,13
0127	0147	0168	0188	0208	0248															—
0391	0453	0512																		2,03
0247	0285	0324	0363	0400	0478															3,27
0349	0406	0463	0520																	2,25
																				1,38
																				0,90

Scanned with OKEN Scanner

	0208	0232	0279	0327	0375	0375	0470	0520												5,05
	0451	0500																		5,5
	0307	0343	0418	0492																2,60
																				3,67
282	0315	0346	0410	0473																3,90
189	0212	0235	0280	0325	0371	0416	0460	0505												5,67
																				1,19
																				1,88
																				2,59
402	0451	0500																		1,62
																				—
450																				2,08
500																				—
																				2,10
0174	0190	0204	0232	0260	0284	0308	0332													—
0493																				6,30
0174																				3,13
0178	0199	0220	0261	0301	0341	0380	0419	0458	0497											
0330	0375	0415	0500																	—
0168	0188	0208	0248																	2,03
0512																				3,27
0324	0363	0400	0478																	2,25
0463	0520																			1,38
																				0,90
																				3,02
0349	0391	0433	0518																	1,39
																				2,37
0440	0497																			1,08
																				2,23
0470																				3,33
0320	0359	0397	0470																	2,77
																				2,53
0386	0430	0437																		3,95
0412	0463	0514																		
0280	0312	0343	0406	0467																2,60
0422	0464	0504																		2,98
0352	0396	0439																		
																				2,3
0450	0505																			
																				4,5
0263	0292	0319	0317	0422	0472	0520														5,95
0190	0213	0233	0276	0319	0360	0402	0443	0484												
																				5,9
0195	0239	0239	0324	0324	0366	0407	0448	0488												
																				7,4
0154	0173	0190	0225	0260	0294	0329	0363	0396	0430	0462	0494									
0121																				—
0235	0261	0287	0337	0385	0433	0481														4,92
0235	0262	0288	0340	0392	0442	0492														4,8
																				3,97
0266	0298	0331	0396	0460	0520															2,80
0381	0426	0470																		—
																				4,08
0255	0288	0320	0373	0445	0507															5,05
0227	0253	0278	0328	0376	0423	0470	0515													3,30
0319	0358	0396	0473																	9,25
0100	0113	0126	0154	0182	0210	0239	0268	0298	0327	0356	0386	0415	0445	0475	0505					9,75
0088	0101	0113	0139	0165	0191	0218	0245	0273	0302	0330	0358	0386	0415	0444	0473	0503				5,65
0190	0213	0235	0235	0280	0325	0370	0415	0460	0504											—
0073	0082	0091	0109	0125	0143	0161	0178	0195	0213	0230	0247	0264	0281	0298	0315	0331	0348			—
																				4,8
0236	0263	0288	0340	0390	0440	0490														—
0034	0039	0043	0051	0060	0067	0076	0084	0092	0101	0109	0118	0126	0134	0143	0151	0159	0167			
																				—
0189	0207	0226	0261	0296	0324	0341	0358	0373	0387	0400	0413	0426	0438	0451	0463	0475	0485			—
																				4,24
0261	0292	0321	0380	0437	0493															
																				3,5
0302	0340	0375	0448	0520																2,93
0355	0399	0443																		7,65
0157	0175	0192	0226	0259	0292	0324	0355	0387	0419	0450	0480	0510								

Scanned with OKEN Scanner

În exemplele date, în care colirele erau hipotonice, punctul de congelare necesită o scădere pînă la — 0,520° care pentru soluția de acid boric 1% este 0,520—0,283 = 0,237°, iar pentru soluția de vitamină B_1 este 0,520 — 0,411 = 0,109°.

La aceste valori, în tabelul XXXIII corespunde 0,40 g respectiv 0,18 g clorură de sodiu ce urmează a fi adăugată la 100 ml soluție pentru izotonizare.

În exemplele de mai sus, exprimarea s-a făcut, pentru simplificare, în procente, obișnuit însă se întîlnesc prescripții formulate astfel :

— Sulfatiazol sodic 20%	1 fiolă
— Ser fiziologic	20 ml

În acest caz vom exprima formula în procente :

— Sulfatiazol sodic	1 g	4 g
— Clorură de sodiu	0,18 g	0,72 g
— Apă distilată	25 ml	100 ml

Scăderea punctului de congelare va fi :

$$0{,}440 + 0{,}419 + 0{,}000 = -0{,}859°,$$

deci soluția oftalmică este hipertonică.

— Iodură de potasiu	0,10 g
— Clorură de calciu	0,05 g
— Apă distilată	20,00 ml

Exprimat procentual formula devine :

— Iodură de potasiu	0,50 g	$\Delta t = -0{,}104°$
— Clorură de calciu	0,25 g	$\Delta t = -0{,}048°$
— Apă distilată	100 ml	$\Delta t = -0{,}000$
	Total ...	$\Delta t = -0{,}152°$

Cantitatea de clorură de sodiu ce trebuie adăugată la 100 ml soluție oftalmică pentru izotonizare se află în tabelul XXXIII în dreptul cifrei 0,520 — 0,152 = *0,368* și este 0,63 g%.

Vom adăuga deci la cei 20 ml colir cantitatea de :

$$\frac{0{,}63 \times 20}{100} = 0{,}126 \text{ g}$$

0,126 g clorură de sodiu (rotunjit 0,13 g).

Urmărind raționamentul de mai sus se ajunge la următoarea formulă :

$$x = \left[\frac{0{,}520 - (ac + a'c' + \ldots)\frac{(100)}{(m)}}{100\ b} \right] m$$

în care :

a, a' ..	=	Δ t pentru soluția 1% a ingredientelor;
b	=	Δt pentru soluția 1% a izotonizantului;
c, c'..	=	cantitate de substanță activă prescrisă în rețetă.
m	=	mililitri colir prescris;
x	=	grame substanță izotonizantă de adăugat colirului.

Aplicînd această formulă, în cazul reţetei cu iodură de potasiu şi clorură de calciu, vom avea:

$$x = \left[\frac{0{,}520 - \left[(-0{,}204 \times 0{,}10) + (-0{,}200 \times -0{,}05)\left(\frac{100}{20}\right)\right]}{100 \times 0{,}576}\right] \cdot 20$$

$$= \frac{0{,}520 - (0{,}0304 \times 5)}{57{,}6} \cdot 20$$

$$= \frac{0{,}368}{57{,}6} \cdot 20 = 0{,}126 \text{ g}$$

Pentru a stabili dacă soluţia oftalmică este hipotonică, este suficient a se afla valoarea parantezei mari care trebuie să fie cuprinsă între 0,000 şi 0,520.

Dacă este necesar ca izotonizarea să se facă cu altă substanţă decît clorura de sodiu se procedează astfel: cantitatea de clorură de sodiu aflată ca mai sus se multiplică cu factorul de transformare din tabelul de mai jos (tabelul XXXIV), aflat în dreptul substanţei de izotonizat prescrisă

Tabelul XXXIV

Factori de transformare a clorurii de sodiu în alţi izotonizanţi

Acetat de sodiu	2,25	Bicarbonat de sodiu	1,54
Acid boric	2,11	Glucoză anhidră	5,61
Azotat de potasiu	1,80	Glucoză cu 1 H_2O	6,11
Azotat de sodiu	1,47	Sulfat de sodiu	4,39

F. Gstirner (221) arată în cîteva exemple de soluţii izotonizate experimental că proporţiile de clorură de sodiu necesare nu coincid cu cele calculate pe baza Δ t şi a tabelelor.

Astfel, pentru prepararea a 100 ml din substanţele de mai jos în concentraţiile respective sînt necesare cantităţile de clorură de sodiu trecute în dreptul lor:

Azotat de pilocarpină 1% (0,73 g clorură de sodiu); bromură de metilatropină 1% (0,80); clorhidrat de amilocaină 1% (0,73); clorhidrat de cocaină 1% (0,75); clorhidrat de dihidromorfinon 0,2% (0,89); clorhidrat de emetină 1% (0,80), 3% (0,65), 5% (0,45), clorhidrat de morfină 1% (0,75), 2% (0,60), 3% (0,45); clorhidrat de pilocarpină 3% (0,22); clorhidrat de procaină 1% (0,69), 2% (0,51); diclorhidrat de histamină 0,1% (0,84); sulfat de hiosciamină 0,1% (0,89).

De altă parte, la substanţele coloidale, scăderea punctului de congelare nu se poate calcula, iar rezultatele experimentale diferă dependent de mărimea particulelor coloidului.

F. R. VIII prevede că astfel de soluţii nu se izotonizează; comentarul *Ph. Helv.* arată că totuşi soluţiile coloidale de argint (argint coloidal şi argint proteinic) se pot izotoniza fără coagularea coloidului cu ajutorul azotatului de sodiu.

Tabelul XXXV

Substanța	Concentrația soluției				
	Echivalentul de clorură de sodiu			La izotonie	%
	1%	3%	5%		
1	2	3	4	5	6
Acriflavin	0,10	0,09	—	0,65	(1,39)
Alcool	0,65	—	—	0,65	(1,39)
Alcool anhidru	0,70	—	—	0,70	(1,28)
Alaun (de potasiu)	0,18	0,15	0,15	0,14	(6,35)
Amfetamin (fosfat)	0,34	0,27	—	0,26	(3,47)
Amfetamin (sulfat)	0,22	0,21	—	0,21	(4,23)
Amilcain (clorhidrat)	0,22	0,19	—	0,18	(4,98)
Aminofilin	0,17	—	—	—	—
Amiodoxil (benzoat)	0,20	0,20	—	0,20	(4,42)
Amobarbital (sodiu)	0,25	0,25	—	0,25	(3,6)
Amoniu (clorură)	1,12	—	—	1,12	(0,8)
Amprotropin (fosfat)	0,18	0,16	0,15	—	—
Antimonil și potasiu (tartrat)	0,18	0,13	0,10	—	—
Antipirin	0,17	0,14	0,14	0,13	(6,81)
Apomorfin (clorhidrat)	0,14	—	—	—	—
Arecolin (bromhidrat)	0,27	0,24	—	0,23	(3,88)
Argint (azotat)	0,33	—	—	0,33	(2,74)
Argint (coloidal)	0,08	0,05	0,04	—	—
Argint (proteinat)	0,17	0,17	0,16	0,16	(5,51)
Arsen (trioxid)	0,30	—	—	—	—
Ascorbic (acid)	0,18	0,18	0,18	0,18	(5,04)
Atropin (sulfat)	0,13	0,11	0,11	0,10	(8,85)
Aurotioglucoză	0,03	0,03	0,03	—	—
Bacitracină	0,05	0,04	0,04	—	—
Barbital (sodiu)	0,30	0,29	—	0,29	(3,12)
Benzilic (alcool)	0,17	0,15	—	—	—
Bismut și potasiu (tartrat)	0,09	0,06	0,05	—	—
Bismut și sodiu (tartrat)	0,13	0,12	0,11	0,10	(8,91)
Boric (acid)	0,50	—	—	0,47	(1,9)
Butacaină (sulfat)	0,20	0,13	0,10	—	—
Butetamină (formiat)	0,26	0,21	—	0,20	(4,56)
Calciu (aminosalicilat)	0,27	0,21	—	—	—
Calciu (clorură)	0,51	—	—	0,53	(1,7)
Calciu (clorură) 6 H_2O	0,35	—	—	0,36	(2,5)
Calciu (clorură) anhidru	0,68	—	—	0,69	(1,3)
Calciu (gluconat)	0,16	0,14	—	—	—
Calciu (lactat)	0,23	0,21	—	0,20	(4,5)
Calciu (levulinat)	0,27	0,25	—	—	—
Calciu (pantotenat)	0,18	0,17	0,17	0,16	(5,5)
Chinină (bisulfat)	0,09	0,09	—	—	—
Chinină (biclorhidrat)	0,23	0,19	0,18	0,18	(5,07)
Chinină (clorhidrat)	0,14	0,11	—	—	—
Chinină și uree (clorhidrat)	0,23	0,21	—	0,20	(4,5)
Chiniofon	0,13	0,11	—	—	—
Citric (acid)	0,18	0,17	0,16	0,16	(5,52)
Cloramină T	0,23	0,22	—	0,22	(4,1)
Clorbutanol	0,24	—	—	—	—
Clortetraciclin (sulfat)	0,13	0,10	—	—	—
Cocaină (clorhidrat)	0,16	0,15	0,14	0,14	(6,33)
Codeină (clorhidrat)	0,15	0,15	—	—	—
Codeină (fosfat)	0,14	0,13	0,13	0,12	(7,29)
Cafeină	0,08	—	—	—	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXV (continuare)

1	2	3	4	5	6
Cafeină şi benzoat de sodiu	0,26	0,23	—	0,23	(3,92)
Cafeină şi salicilat de sodiu	0,21	0,17	0,16	0,16	(5,77)
Cupru (sulfat)	0,18	0,15	0,14	0,13	(6,85)
Cupru (sulfat anhidru)	0,27	0,23	—	0,22	(4,09)
Dextroamfetamin (fosfat)	0,25	0,25	—	0,25	(3,62)
Dibucain (clorhidrat)	0,13	0,11	0,08	—	—
Dihidrostreptomicin (sulfat)	0,06	0,05	0,05	0,05	(19,4)
Emetină (clorhidrat)	0,10	0,10	0,10	—	
Efedrină (clorhidrat)	0,30	0,28	—	0,28	(3,2)
Efedrină (sulfat)	0,23	0,20	—	0,20	(4,54)
Epinefrină (bitartrat)	0,18	0,16	0,16	0,16	(5,7)
Ergonovină (maleat)	0,16	—	—	—	—
Etaverină (clorhidrat)	0,12	—	—	—	—
Etilendiamină	0,44	—	—	—	—
Etildihidrocupreină (clorhidrat)	0,17	0,11	0,09	—	—
Etilmorfină (clorhidrat)	0,16	0,15	0,15	0,15	(6,18)
Fenindamină (tartrat)	0,17	0,12	0,10	—	—
Fenilpropanolamină (clorhidrat)	0,38	—	—	0,35	(2,6)
Fenobarbital (sodiu)	0,24	0,23	—	0,23	(3,95)
Fenol	0,35	—	—	0,32	(2,8)
Fier şi amoniu (citrat)	0,17	0,15	0,14	—	—
Fier (gluconat)	0,15	0,12	0,11	—	—
Fier (lactat)	0,21	—	—	—	—
Fizostigmină (salicilat)	0,16	—	—	—	—
Fizostigmină (sulfat)	0,13	0,12	0,12	0,12	(7,74)
Fluoresceină (sodiu)	0,31	0,27	—	0,27	(3,34)
D-Fructoză	0,18	0,18	—	0,18	(5,05)
Galactoză	0,18	0,18	—	0,18	(4,92)
Glucoză	0,16	0,16	0,16	0,16	(5,51)
Glucoză anhidră	0,18	0,18	—	0,18	(5,05)
D-Glucuronic (acid)	0,20	0,19	—	—	—
L-Glutamic (acid)	0,25	—	—	—	—
Glicerină	0,35	—	—	0,35	(2,6)
Guanidină (clorhidrat)	0,65	—	—	0,61	(1,47)
Heparină (sodiu)	0,08	0,07	0,07	—	—
Hippuran	0,16	0,15	0,15	0,15	(5,92)
Holocaină (clorhidrat)	0,20	—	—	—	—
Homatropină (bromhidrat)	0,17	0,16	0,16	0,16	(5,67)
Homatropină (metilbromat)	0,19	0,15	0,13	—	—
Hidrastină (clorhidrat)	0,15	0,12	0,11	—	—
Hidroxichinolină (sulfat)	0,21	0,14	0,12	—	—
Hiosciamină (bromhidrat)	0,19	0,16	0,14	—	—
Hiosciamină (sulfat)	0,14	0,12	0,11	—	—
Intracaină (clorhidrat)	0,23	0,20	—	0,18	(4,97)
Izoniazidă	0,25	0,22	—	0,21	(4,35)
Lactic (acid)	0,41	—	—	0,39	(2,3)
Lactoză	0,07	0,08	0,09	0,09	(9,75)
Magneziu (clorură)	0,45	—	—	0,45	(2,02)
Magneziu (sulfat)	0,17	0,15	0,15	0,14	(6,3)
Manită	0,17	0,17	0,18	0,18	(5,07)
Menadionă bisulfit de sodiu	0,20	0,18	0,18	0,18	(5,07)
Meperidină (clorhidrat)	0,22	0,20	—	0,19	(4,80)
Mefenesină	0,19	—	—	—	—
Merbromină	0,14	0,11	0,09	—	—
Mercur (cianură)	0,15	0,14	0,13	—	—
Mercur (biclorură)	0,13	0,12	0,10	—	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXV (continuare)

1	2	3	4	5	6
Metacolină (clorură)	0,32	—	—	0,28	(3,21)
Metadonă (clorhidrat)	0,18	0,14	0,12	0,10	(8,59)
Metamfetamină (clorhidrat)	0,37	—	—	0,33	(2,75)
Metenamină	0,23	0,24	—	0,25	(3,68)
Metionină	0,28	—	—	—	—
Metilatropină (bromură)	0,14	0,13	0,13	0,13	(7,03)
Monoetanolamină	0,53	—	—	0,51	(1,76)
Morfină (azotat)	0,19	0,15	—	—	—
Morfină (clorhidrat)	0,15	0,14	—	—	—
Morfină (sulfat)	0,14	0,11	0,09	—	—
Narcotină (clorhidrat)	0,10	0,08	0,08	—	—
Neomicină (sulfat)	0,11	0,09	0,06	—	—
Nicotinamidă	0,26	0,21	—	0,20	(4,49)
Nicotinic (acid)	0,25	—	—	—	—
Pantesină	0,18	0,15	—	—	—
Papaverină (clorhidrat)	0,10	—	—	—	—
Penicilină (potasiu G)	0,18	0,17	0,16	0,16	(5,48)
Penicilină (sodiu G)	0,18	0,16	0,16	—	—
Pentametilentetrazol	0,22	0,19	—	0,18	(4,91)
Pentobarbital (sodiu)	0,25	0,23	—	—	—
Pilocarpină (clorhidrat)	0,24	0,22	—	0,22	(4,08)
Pilocarpină (azotat)	0,23	0,20	—	—	—
Piridoxină (clorhidrat)	0,37	0,27	—	—	—
Polimixin-B (sulfat)	0,09	0,06	0,04	—	—
Potasiu (azotat)	0,56	—	—	0,56	(1,62)
Potasiu (clorat)	0,49	—	—	0,48	(1,88)
Potasiu (clorură)	0,76	—	—	0,76	(1,19)
Potasiu (fosfat)	0,46	—	—	0,43	(2,08)
Potasiu (fosfat monobazic)	0,44	—	—	0,41	(2,18)
Potasiu (iodură)	0,34	—	—	0,34	(2,59)
Potasiu (permanganat)	0,39	—	—	—	—
Potasiu (sulfat)	0,44	—	—	0,43	(2,11)
Procainamidă (clorhidrat)	0,22	0,19	0,17	—	—
Procaină (clorhidrat)	0,21	0,19	0,18	0,18	(5,05)
Propilenglicol	0,45	—	—	0,45	(2,0)
Racefedrin (clorhidrat)	0,31	0,30	—	0,29	(3,07)
Rezorcină	0,28	0,27	—	0,27	(3,3)
Scopolamină (bromhidrat)	0,12	0,12	0,12	0,11	(7,85)
Scopolamină (metilazotat)	0,16	0,14	0,13	0,13	(6,95)
Secobarbital (sodiu)	0,24	0,23	—	0,23	(3,9)
Sodiu (acetat) anhidru	0,77	—	—	0,76	(1,18)
Sodiu (acetat)	0,46	—	—	—	—
Sodiu (aminosalicilat)	0,29	0,28	—	0,27	(3,27)
Sodiu şi antimonil (tartrat)	0,13	0,12	0,12	0,11	(7,9)
Sodiu (arsenat) bibazic	0,25	0,24	—	0,24	(3,83)
Sodiu (ascorbat)	0,33	0,30	—	0,30	(3,0)
Sodiu (azotat)	0,68	—	—	0,66	(1,36)
Sodiu (azotat) USP	0,84	—	—	0,83	(1,08)
Sodiu (benzoat)	0,40	—	—	0,40	(2,25)
Sodiu (bicarbonat)	0,65	—	—	0,65	(1,39)
Sodiu (bifosfat) anhidru	0,46	—	—	0,43	(2,10)
Sodiu (bifosfat)	0,40	—	—	0,37	(2,45)
Sodiu (bifosfat) $2H_2O$	0,36	—	—	0,32	(2,77)
Sodiu (bisulfit)	0,61	—	—	0,60	(1,5)
Sodiu (borat)	0,42	—	—	0,35	(2,6)
Sodiu (bromură)	0,57	—	—	—	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXV (continuare)

1	2	3	4	5	6
Sodiu (cacodilat)	0,32	0,28	—	0,27	(3,3)
Sodiu (carbonat) anhidru	0,70	—	—	0,68	(1,32)
Sodiu (carbonat) H_2O	0,60	—	—	0,58	(1,56)
Sodiu (citrat)	0,31	0,30	—	0,30	(3,02)
Sodiu (clorură)	1,0	1,0	1,0	1,0	(0,9)
Sodiu (hipofosfit)	0,61	—	—	—	—
Sodiu (iodură)	0,39	—	—	0,38	(2,37)
Sodiu (lactat)	0,55	—	—	0,52	(1,72)
Sodiu (metabisulfit)	0,67	—	—	0,65	(1,38)
Sodiu (fosfat) uscat	0,53	—	—	0,51	(1,75)
Sodiu (fosfat) N.F.	0,29	0,27	—	0,27	(3,33)
Sodiu (fosfat) bibazic $2H_2O$	0,42	—	—	0,40	(2,23)
Sodiu (fosfat) bibazic 12 H_2O	0,22	0,21	—	0,20	(4,45)
Sodiu (propionat)	0,61	—	—	0,61	(1,47)
Sodiu riboflavin (fosfat)	0,08	0,08	—	—	—
Sodiu (salicilat)	0,36	—	—	0,36	(2,53)
Sodiu (sulfat)	0,26	0,23	—	0,23	(3,95)
Sodiu (sulfat) anhidru	0,58	—	—	0,56	(1,61)
Sodiu (sulfit) uscat	0,65	—	—	—	
Sodiu (tiosulfat)	0,31	—	—	0,30	(2,98)
Sorbită 1/2 H_2O	0,16	0,16	0,16	0,16	(5,48)
Stibamin-glucozid	0,14	0,11	—	—	—
Streptomicină (sulfat)	0,07	0,06	0,06	—	—
Stricnină (azotat)	0,12	—	—	—	—
Stricnină (clorhidrat)	0,18	—	—	—	—
Sulfacetamidă (sodiu)	0,23	0,23	—	0,23	(3,85)
Sulfadiazină (sodiu)	0,24	0,22	—	0,21	(4,24)
Sulfamerazină (sodiu)	0,23	0,21	—	0.20	(4,53)
Sulfapiridină (sodiu)	0,23	0,21	—	0,20	(4,55)
Sulfatiazol (sodiu)	0,22	0,20	—	0,19	(4,82)
Tanic (acid)	0,25	0,23	—	0,23	(3,9)
Tanin	0,03	0,03	0,03	—	—
Teofilină	0,10	—	—	—	—
Tetracaină (clorhidrat)	0,18	0,15	0,12	—	—
Tetraetilamoniu (bromură)	0,33	0,28	—	0,28	(3,17)
Tetraetilamoniu (clorură)	0,34	—	—	0,33	(2,67)
Tiamină (clorhidrat)	0,25	0,22	—	0,21	(4,24)
Tubocurarină (clorură)	0,12	0,10	0,09	—	—
Uree	0,59	—	—	0,55	(1,63)
Uretan	0,31	—	—	0,31	(2,93)
Viomicină (sulfat)	0,08	—	—	0,31	(2,93)
Zaharoză	0,08	0,09	0,09	0,10	(9,25)
Zinc (clorură)	0,61	—	—	—	—
Zinc (fenosulfonat)	0,18	0,17	0,17	—	—
Zinc (sulfanilat)	0,21	0,19	0,18	—	—
Zinc (sulfat)	0,15	0,13	0,12	0,12	(7,65)
Zinc (sulfat) uscat	0,23	0,21	—	0,20	(4,52)
Produse specializate					
Benzalconiu (clorură)	0,16	0,14	0,13	—	—
Benzetoniu (clorură)	0,05	0,02	0,02	—	—
Butetamină (clorhidrat)	0,25	—	—	—	—
Carbacol	0,36	—	—	0,32	(2,82)
Cetiltrimetilamoniu (bromură)	0,09	0,09	0,08	—	—
Clorfeniramină (maleat)	0,17	0,12	0,09	—	—

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXV (continuare)

1	2	3	4	5	6
Clorpromazină (clorhidrat)	0,10	0,05	0,03		
Decametoniu (bromură)	0,25	0,20	0,18	0,18	(5,00)
Dihidromorfinonă (clorhidrat)	0,22	0,17	0,15	0,14	(6,39)
Difenhidramină (clorhidrat)	0,28	0,20	0,17	—	
Efedrină (lactat)	0,26	0,24	—	0,24	(3,72)
Epinefrină (clorhidrat)	0,29	0,26	—	0,26	(3,47)
Eritromicină (glucoheptonat)	0,07	0,07	0,07	—	
Evansblau	0,06	0,05	0,05		
Fier (cacodilat)	0,09				
Hexametoniu (bromură)	0,22	0,19		0,18	(4,99)
Hexametoniu (clorură)	0,27	0,27	—	0,27	(3,30)
Hexobarbital (sodiu)	0,26	0,24		0,23	(3,88)
Hexilcaină (clorhidrat)	0,26	0,22	—	—	
Histamină (fosfat)	0,25	0,23		0,22	(4,10)
Histidină (clorhidrat) mono	0,29	0,26			
Hidralazină (clorhidrat)	0,37				
Hidroxiamfetamină (bromhidrat)	0,26	0,25	—	0,24	(3,71)
Iodoftaleină (sodiu)	0,17	0,12	0,11	0,09	(9,58)
Lidocaină (clorhidrat)	0,22	0,21	—	0,20	(4,42)
Lobelină (clorhidrat)	0,16				
Menadionă (difosfat)	0,25	0,22			
Mersalil	0,12	0,11	0,10	0,10	(9,06)
Metacolină (bromură)	0,28	0,24	—	0,24	(3,77)
Metantelină (bromură)	0,15	0,09	0,07		
Nafazolină (clorhidrat)	0,27	0,24	—	0,22	(3,99)
Neoarsfenamină	0,40	—	—	0,39	(3,32)
Neostigmină (bromură)	0,22	0,19			
Neostigmină (metilsulfat)	0,20	0,18	0,17	0,17	(5,22)
Nicetamidă	0,18	0,16	0,15	0,15	(5,94)
Oxitetraciclină (clorhidrat)	0,13	0,08			
Pheniramină (maleat)	0,16	0,14	0,13		
Phenilefrină (clorhidrat)	0,32	0,30	—	0,30	(3,00)
Phenilefrină (tartrat)	0,19	0,16	0,16	0,15	(5,90)
Succinilcolină (clorură)	0,20	0,20	—	0,20	(4,48)
Sulfadimidină (sodiu)	0,21	0,19	0,18		
Sulfisoxazol-dietanolamid	0,18	0,15			
Sincamină (clorhidrat)	0,32				
Tetraciclină (clorhidrat)	0,14	0,10			
Tiopental (sodiu)	0,27	0,26	—	0,26	(3,50)
Tolazolin (clorhidrat)	0,34	0,30	—	0,30	(3,05)
Transentină (clorhidrat)	0,22	0,15	0,12		
Tripelenamină (clorhidrat)	0,30	0,20			
Tropacocaină (clorhidrat)	0,25	0,20	—	0,18	(4,92)
Triparsamid	0,20	0,20	—	0,19	(4,62)

2. *Metoda de calcul cu ajutorul echivalenţilor de clorură de sodiu*

O metodă mai expeditivă de calculare a cantităţii de clorură de sodiu necesară izotonizării unei soluţii oftalmice hipotonice a fost propusă de Mellen şi Seltzer (222) şi este cunoscută sub numele de metoda echivalenţilor de clorură de sodiu.

Această metodă constă în principiu din exprimarea capacităţii de izotonizare a fiecărui ingredient din formula soluţiei oftalmice, prin canti-

Scanned with OKEN Scanner

tatea echivalentă de clorură de sodiu. De exemplu, dacă pentru a obține o soluție izotonică de glucoză (cu 1 H_2O) este necesar, conform tabelului XXXII, 5,5 g%, urmează că această cantitate este echivalentă cu 0,90 g clorură de sodiu. În acest caz vom avea:

la 5,5 g glucoză (1 H_2O) corespunde 0,90 g ClNa;
la 1,0 g glucoză (1 H_2O) va corespunde 0,16 g ClNa.

Valoarea 0,16 este denumită echivalent de clorură de sodiu a glucozei.

În tabelul XXXV, întocmit de E. R. Hammarlund — K. Pedersen-Bjergaard (223), pe baza datelor lui W. J. Husa și G. Rossy (224), L. Wells (225), W. Brecht (226) și ale lui A. I. White și H. C. Vincent (227), sînt dați echivalenții de clorură de sodiu revizuiți ai principalelor substanțe utilizate în soluțiile oftalmice sau în soluțiile injectabile exprimați pentru concentrații de 1, 3 și 5% și la izotonie.

Pentru substanțele care nu sînt trecute în tabele, echivalentul în clorură de sodiu se stabilește în felul următor, aplicîndu-se formula:

$$E = \frac{L}{M} \cdot 17$$

în care:

E = echivalentul în clorură de sodiu a substanței;
L = scăderea punctului de congelare a unei soluții molale (care conține o moleculă gram substanță dizolvată la 1 000 g apă);
M = greutatea moleculară a substanței respective;
17 = raportul între M și L pentru clorura de sodiu.

Valoarile M se găsesc în farmacopee sau tratatele de specialitate (ele sînt trecute pentru unele substanțe în tabelul XXXII).

Valoarea L a fost calculată de către Wells (225) și este dată mai jos. Substanțele sînt clasificate pe tipuri ionice, deoarece substanțele de același tip ionic au valoarea L identică.

Valoarea lui L a fost obținută utilizîndu-se formula:

$$L = \frac{\Delta t}{C}$$

în care:

C = concentrația molală a substanței;
L = scăderea punctului de congelare a unei soluții molale;
Δt = coborîrea punctului de congelare a substanței.

Scăderea molală a punctului de congelare la cîteva substanțe

Tipul 1 A L = 1,9
Zaharoză
Lactoză
Glicerină

precum și alți neelectroliți (substanțe ce nu disociază în soluție).

Tipul 1 B L = 2,0
Acid boric
Acid citric
Efedrină bază

Scanned with OKEN Scanner

precum şi alţi electroliţi slabi (substanţe ce disociază foarte slab în soluţie).

Tipul 2 A L = 2,0

Sulfat de magneziu
Sulfat de cupru
Sulfat de zinc

precum şi alţi electroliţi bivalenţi (substanţe care disociază în soluţie în 2 ioni, ambii bivalenţi).

Tipul 2 B L = 3,4

Azotat de argint
Azotat de sodiu
Clorura de potasiu
Clorhidrat de efedrină
Clorură de sodiu
Clorhidrat de pilocarpină

precum şi alţi electroliţi univalenţi (substanţe care disociază în doi ioni, ambii monovalenţi).

Tipul 3 A L = 4,3

Carbonat de sodiu
Fosfat bisodic
Sulfat de atropină

precum şi alţi electroliţi monobivalenţi (substanţe care disociază în trei ioni : cation monovalent, anion bivalent).

Tipul 3 B L = 4,8

Clorură de calciu
Clorură de magneziu
Clorură de zinc
Fenosulfonat de zinc

precum şi alţi electroliţi bimonovalenţi (substanţe care disociază în trei ioni : cation bivalent, anion monovalent).

Tipul 4 A L = 5,2

Citrat de sodiu

precum şi alţi electroliţi monotrivalenţi (substanţe care disociază în patru ioni : cation monovalent, anion trivalent).

Tipul 4 B L = 6,0

Clorură de aluminiu
Clorură ferică

precum şi alţi electroliţi trimonovalenţi (substanţe care disociază în patru ioni : cation trivalent, anion monovalent).

Tipul 5 L = 7,6

Tetraborat de sodiu
Tetraborat de potasiu

★

Folosirea echivalenţilor de clorură de sodiu ne permite a afla cu uşurinţă cantitatea de clorură de sodiu necesară izotonizării unei soluţii hipotonice, în felul următor :

Scanned with OKEN Scanner

Din tabelul XXXV se iau echivalenţii în clorură de sodiu a ingredientelor, pe care îi multiplicăm cu cantitatea în care sînt prescrise acestea în formulă.

Suma valorilor obţinute pentru cantitatea de soluţie oftalmică prescrisă se scade din cantitatea de clorură de sodiu necesară preparării aceleiaşi cantităţi de soluţie fiziologică.

Un exemplu :

Sulfat de zinc	0,10 g	E = 0,015
Sulfat de sodiu	1,00 g	E = 0,260
Apă distilată la	50 ml	E = 0,000
	Total...	E = 0,275

Pentru prepararea a 50 ml soluţie izotonică fiziologică este necesară 0,45 g clorură de sodiu, ca atare pentru izotonizarea colirului de mai sus mai trebuie adăugată diferenţa 0,450—0,275 = 0,175 g (rotunjit 0,18 g).

Dacă izotonizarea urmează să se facă cu o altă substanţă, cantitatea necesară din această substanţă se poate calcula după cum s-a arătat, sau divizînd cifra care reprezintă cantitatea de clorură de sodiu necesară izotonizării prin echivalentul substanţei cu care se face izotonizarea. De exemplu, în cazul formulei de mai sus, dacă izotonizarea urmează să se facă cu glucoză, se va utiliza :

$$\frac{0,175}{0,16} = 1,09 \text{ g glucoză.}$$

A. I. White şi H. C. Vincent (227) propun pentru generalizare formula :

$$V = [(W \times E) + (W' + E') + (W'' \times E'')]\ v$$

în care :

V = numărul de mililitri de apă necesari pentru dizolvarea substanţei medicamentoase ;

W, W', W'' = greutatea substanţelor medicamentoase prescrise în soluţie ;

E, E', E'' = echivalentul în clorură de sodiu din tabel pentru substanţele medicamentoase respective ;

v = 111,1 volumul în ml al soluţiei izotonice care conţine 1 g clorură de sodiu.

Dacă în prescripţie există o singură substanţă, formula de calcul devine :

$$V = W \times E \times v$$

De exemplu, pentru prepararea unei soluţii izotonice de 0,3 g bromhidrat de homatropină în 30 ml apă, se vor folosi :

$$V = 0,3 \times 0,17 \times 111,1 = 5,6$$

5,6 ml apă în care se va dizolva bromhidratul de homatropină şi se va completa cu soluţie izotonică de clorură de sodiu, la 30 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Autorii citaţi mai sus propun ca completarea la volum să se facă cu soluţii izotonice tamponate la pH 6,75 sau la pH 7,4, preparate după formulele de mai jos :

	pH 6,75	pH 7,4
Fosfat de potasiu primar	4,28 g	1,90 g
Clorură de sodiu	4,37 g	4,11 g
Fosfat de sodiu anhidru	5,72 g	8,10 g
Apă la	1 000 ml	1 000 ml

În acest fel se realizează soluţii izotonice tamponate la pH-ul favorabil stabilităţii produsului sau mai bine tolerat de mucoasa oculară.

3. *Metoda de calcul care foloseşte valorile Sprowl*

O altă metodă şi mai simplă pentru prepararea soluţiilor oftalmice izotonice este metoda propusă de J. B.Sprowl (210).

Această metodă constă din calcularea cantităţii de apă necesară pentru ca, prin dizolvarea substanţelor prescrise, să se obţină o soluţie izotonică. După dizolvarea ingredientelor în volumul de apă calculat se adaugă soluţie izotonică de clorură de sodiu sau altă soluţie izotonică pînă la volumul prescris.

În tabelul XXXVI sînt trecute cantităţile de apă în care urmează a se dizolva 1 g substanţă (coloana I) pentru a se obţine o soluţie izotonică. În coloana a II-a sînt exprimate valorile corespunzătoare propuse de S.I.Greco (228).

J. B. Sprowl (210) a calculat cantităţile necesare pentru 30 ml în vederea eliminării oricăror calcule, ţinînd seama de cantităţile prescrise obişnuit. Dacă însă sînt prescrise alte cantităţi (10 sau 20 ml colir), cum este cazul la noi, calculul se complică mai mult decît dacă era exprimat procentual, de aceea în tabelul de mai jos sînt prezentate cifrele Sprowl calculate pentru 100 ml. Substanţa prescrisă este solubilizată în cantitatea de apă corespunzătoare, calculată cu ajutorul datelor din tabel. Soluţia izotonică obţinută va avea un anumit volum care poate fi mai mic decît cel prescris. Dacă s-ar completa cu apă, colirul finit nu ar mai fi izotonic, de aceea completarea la volum se face cu o soluţie izotonică.

Dacă în tabel lipseşte substanţa care ne interesează, valoarea Sprowl (S) se poate obţine după formula :

$$S = \frac{100}{C}$$

în care :

S = valoarea Sprowl ce se înscrie în coloana I;

C = concentraţia de izotonizare din tabelul XXXII, ultima coloană.

Utilizarea acestui procedeu este foarte simplă, precum reiese din exemplul de mai jos :

Clorhidrat de efedrină	1,2 g = 1,2 × 33 = 39,6 ml
Clorbutanol	0,3 g = 0,3 × 27 = 8,1 ml
Apă distilată la	60 ml

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXVI

Cu „valori Sprowl" revizuite: cifrele reprezintă cantitatea de apă în ml, în care se va dizolva 1 g din substanța respectivă (coloana I) pentru a se obține o soluție izotonică. În coloana a II-a sînt trecute cifrele revizuite de S.I. Greco (228)

	I	II
Acriflavină (Tripaflavin)	11	—
Alcool anhidru	78	—
Alcool	72	—
Alaun (de potasiu)	20	—
Aminofilină	19	—
Amidoxil (benzoat)	22	—
Amoniu (clorură)	124	—
Amobarbital sodic	28	—
Amfetamină (fosfat)	38	—
Amfetamină (sulfat)	24	—
Amprotropină (fosfat)	20	—
Amilcaină (clorhidrat)	24	—
Antimoniu și potasiu (tartrat)	20	—
Antipirină	19	18,9
Apomorfină (clorhidrat)	16	—
Arecolină (bromhidrat)	30	—
Argint (azotat)	37	43,3
Argint proteinic	19	44,0
Argint coloidal	9	—
Arsen (trioxid)	33	—
Ascorbic (acid)	20	—
Atropină (sulfat)	14	15,6
Aurotioglucoză	3	—
Bacitracină	6	—
Barbital sodic	33	—
Benzilic (alcool)	19	—
Bismut și potasiu (tartrat)	10	—
Bismut și sodiu (tartrat)	14	—
Boric (acid)	56	61,1
Butacaină (sulfat)	22	—
Butethamină (formiat)	29	—
Cafeină	9	14,4
Cafeină și benzoat de sodiu	29	—
Cafeină și salicilat de sodiu	23	—
Calciu (aminosalicilat de sodiu)	30	—
Calciu (clorură) conf. USP	56	—
Calciu (clorură) cu $6H_2O$	39	—
Calciu (clorură) anhidră	76	81,1
Calciu (gluconat)	18	15,6
Calciu (lactat)	26	23,3
Calciu (levulinat)	30	—
Calciu (pantotenat)	20	—
Camfor	—	23,3
Chinină (bisulfat)	10	—
Chinină (biclorhidrat)	26	—
Chinină (clorhidrat)	16	17,8
Chinină și uree (clorhidrat)	26	28,9
Chinidină (sulfat)	11	—
Chiniofon	14	—
Chloramină T	26	—
Clorbutanol (hidratat)	27	20,0
Clortetraciclină (sulfat)	14	—
Citric (acid)	20	—

Tabelul XXXVI (continuare)

	I	II
Cocaină (clorhidrat)	18	21,1
Codeină (clorhidrat)	17	—
Codeină (fosfat)	16	—
Cupru (sulfat)	20	16,7
Cupru (sulfat) anhidru	30	—
Dextroamfetamină (fosfat)	28	—
Dextroză (glucoză)	18	17,8
Dextroză anhidră (glucoză anhidră)	20	—
Dibucaină (clorhidrat)	14	—
Difenhidramină (clorhidrat)	31	—
Dihidrostreptomicină (sulfat)	7	—
Emetină (clorhidrat)	11	15,6
Efedrină (sulfat)	—	21,1
Epinefrină (bitartrat) Adrenalină	20	—
Epinefrină (clorhidrat) Adrenalină	32	28,9
Ergonovină (maleat)	18	—
Ethaverină (clorhidrat)	13	—
Etilendiamină	49	—
Etilhidrocupreină (clorhidrat)	19	—
Etilmorfină (clorhidrat)	18	17,8
Fenindamină (tartrat)	19	—
Fenobarbital sodic	27	30,0
Fenol	39	38,9
Fenilefrină (clorhidrat)	36	—
Fenilpropanolamină (clorhidrat)	42	—
Fer amoniu citrat	19	—
Fer II (gluconat)	17	—
Fer II (lactat)	23	—
Fizostigmină (salicilat)	18	21,1
Fizostigmină (sulfat)	14	13,3
Fluoresceină sodică	34	—
D. Fructoză	20	—
Galactoză anhidră	20	—
D- Glucuronic (acid)	22	—
L- Glutamic (acid)	28	—
Glicerină	39	38,9
Guanidin (clorhidrat)	72	—
Heparină sodică	9	—
Hipuran	18	—
Holocaină (clorhidrat)	22	—
Homatropină (bromhidrat)	19	21,1
Homatropină (bromură de metil)	21	—
Hidrastină (clorhidrat)	17	—
Hidroxichinoleină (sulfat)	23	—
Hiosciamină (bromhidrat)	21	—
Hiosciamină (sulfat)	16	—
Intracaină (clorhidrat)	26	—
Izoniazidă	28	—
Lactic (acid)	46	—
Lactoză	8	12,2
Luminal sodic	—	30,0
Magneziu (clorură)	50	—
Magneziu (sulfat)	19	22,2
Manitol	19	—
Mefenesină	21	—
Menadion (sodiu bisulfit)	22	—
Mentol	—	23,3

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXVI (continuare)

	I	II
Meperidină (clorhidrat)	24	—
Merbromină	16	—
Mercaptomerin sodic	20	—
Mercur (cianură)	17	15,6
Mercur (biclorură)	14	13,3
Metacholină (clorură)	36	—
Metadonă (clorhidrat)	20	—
Metamfetamină (clorhidrat)	41	—
Metenamină	26	—
Metionină	31	—
Metilatropină (bromură)	16	—
Monoetanolamină	59	—
Morfină (clorhidrat)	17	16,7
Morfină (azotat)	21	—
Morfină (sulfat)	16	—
Narcotină (clorhidrat)	11	—
Neomicină (sulfat)	12	—
Nicotinamidă	29	—
Nicotinic (acid)	28	—
Oxitetraciclină (clorhidrat)	14	—
Pantesină	20	—
Papaverină (clorhidrat)	11	—
Penicilină G potasiu	20	—
Penicilină G sodiu	20	—
Pentobarbital sodic	28	—
Pentametilentetrazol	24	—
Pilocarpină (clorhidrat)	27	24,4
Pilocarpină (azotat)	26	23,3
Piperocainã (clorhidrat)	23	—
Polimixină B (sulfat)	10	—
Potasiu (clorat)	54	—
Potasiu (clorură)	84	93,3
Potasiu (iodură)	38	42,2
Potasiu (azotat)	62	66,7
Potasiu (permanganat)	43	—
Potasiu (fosfat)	51	—
Potasiu (fosfat) monobazic	49	44,4
Potasiu (sulfat)	49	—
Procainamidă (clorhidrat)	24	—
Procainã (clorhidrat)	23	26,7
Propilenglicol	50	—
Piridoxină (clorhidrat)	41	—
Racefedrină (clorhidrat)	34	—
Rezorcină	31	—
Riboflavină (fosfat de sodiu)	9	—
Scopolamină (bromhidrat)	13	—
Scopolamină (azotat de metil)	19	—
Secobarbital sodic	27	—
Sodiu (acetat) anhidru	86	—
Sodiu (acetat)	51	—
Sodiu (aminosalicilat)	32	—
Sodiu antimonil (tartrat)	14	—
Sodiu (arseniat) dibazic	28	—
Sodiu (ascorbat)	37	—
Sodiu (benzoat)	44	50,0
Sodiu (bicarbonat)	72	76,7

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXVI (continuare)

	I	II
Sodiu (bifosfat) anhidru	51	50,0
Sodiu (bifosfat)	44	—
Sodiu (bifosfat) cu $2H_2O$	40	—
Sodiu (bisulfit)	68	—
Sodiu (borat)	47	47,8
Sodiu (bromură)	63	68,9
Sodiu (cacodilat)	36	33,3
Sodiu (carbonat) anhidru	78	—
Sodiu (carbonat) cu 1 H_2O	66	75,5
Sodiu (clorură)	111	111,1
Sodiu (citrat)	34	35,6
Sodiu (hipofosfit)	68	60,0
Sodiu (iodură)	43	42,2
Sodiu (lactat)	61	—
Sodiu (metabisulfit)	74	—
Sodiu (azotat)	76	68,9
Sodiu (azotat) anhidru	93	—
Sodiu (fosfat) sicc. (PO_4HNa_2)	59	56,7
Sodiu (fosfat)	32	—
Sodiu (fosfat dibazic) cu 2 H_2O	47	45,6
Sodiu (fosfat dibazic) cu 7 H_2O	—	30,0
Sodiu (fosfat dibazic) cu 12 H_2O	24	22,2
Sodiu (fosfat monobazic)	—	50,0
Sodiu (propionat)	68	—
Sodiu (riboflavin fosfat)	9	—
Sodiu (salicilat)	40	44,4
Sodiu (sulfat)	29	31,1
Sodiu (sulfat) anhidru	64	—
Sodiu (sulfit) sicc.	72	—
Sodiu (tiosulfat)	34	34,4
Sorbitol 1/2 H_2O	18	—
Stibamin (glicozid)	16	—
Streptomicină (sulfat)	8	—
Stricnină (clorhidrat)	20	—
Stricnină (azotat)	13	—
Sulfacetamidă sodică	26	—
Sulfadiazină sodică	27	23,3
Sulfamerazină sodică	26	—
Sulfanilamidă	—	22,2
Sulfapiridină sodică	26	—
Sulfatiazol sodic (6 H_2O)	24	21,1
Tanic (acid)	3	3,3
Tartric (acid)	28	—
Tetracaină (clorhidrat)	20	—
Tetraciclină (clorhidrat)	16	—
Tetraetilamoniu (bromură)	37	—
Tetraetilamoniu (clorură)	38	—
Teofilină	11	—
Thiamină (clorhidrat)	28	—
Tubocurarină (clorură,	14	—
Uree	66	—
Uretan	34	—
Viomicină (sulfat)	9	—
Zaharoză	9	11,1

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XXXVI (continuare))

	I	II
Zinc (clorură)	68	66,7
Zinc (fenolsulfonat)	20	—
Zinc (sulfanilat)	23	—
Zinc (sulfat)	17	16,7
Zinc (sulfat) sicc.	26	—

M.f.s. colir izotonic cu glucoză.

Din tabelul XXXVI reiese că ingredientele se vor dizolva în 39,6 + + 8,1 = 47,7 ml apă, obţinîndu-se o soluţie izotonică. Această soluţie este completată la 60 ml cu soluţie izotonică de glucoză.

4. *Metoda de calcul care foloseşte concentraţia moleculară*

Dacă se dizolvă în 100 g apă 1 mol. gr. de substanţă neionizantă, se obţine o soluţie cu o concentraţie molară de 1. Exemplu: soluţie 60 g uree în 100 g apă (gr. mol. 60).

Toate soluţiile cu o concentraţie moleculară de 1 congelează la —18,6° (18,6° fiind valoarea K în legea lui Raoult).

Cum serul sanguin are $\Delta = -0{,}52°$, se poate calcula concentraţia moleculară:

— 18,6° corespunde la concentraţia moleculară 1%

— 1° " " " $\frac{1}{18{,}6}$

$$- 0{,}52° \ldots\ldots\ldots \frac{1 \times 0{,}52}{18{,}6} = 0{,}0279$$

Aşadar, orice soluţie posedînd o concentraţie moleculară de 0,0279 este izoosmotică cu lacrimile şi cu serul sanguin.

Pentru a converti în molecule-gram, se va diviza concentraţia produsului studiat prin gr. mol., dacă este cunoscută. Se găseşte imediat cantitatea de substanţă (x%) necesară pentru a obţine o soluţie izoosmotică cu lichidul lacrimal sau serul sanguin.

x% = 0,0279 × p M (gr. mol. a substanţei).

Pentru substanţele ionizate, formula devine

$$x\ \% = \frac{0{,}0279 \times p\,M}{n}$$

n = numărul de ioni

Exemplu pentru glucoză:

x% = 0,0279 × 180 = 5,02 faţă de 5,05 găsit de Lund.

Pentru clorura de sodiu

$$x\ \% = \frac{0{,}0279 \times 58{,}5}{2} = 0{,}816\ \%\ \text{faţă de } 0{,}9.$$

Datorită faptului că soluţiile nu sînt complet disociate, se află valori diferite de realitate.

Pentru acidul boric (gr. mol. = 6,2)

x = 1,72 în loc de 1,9 (Lund).

Exemplu: cît azotat de sodiu este necesar pentru a izotoniza o soluţie oftalmică de azotat de argint 2%

gr. mol. a $NO_3Ag = 170$ $n = 2$ ioni

$$\frac{2 \times 2}{170} = 0{,}024\,\%$$

Trebuie deci să se adauge $NaNO_3$ aşa fel ca să se obţină o concentraţie moleculară de 0,0279—0,0240, adică: 0,0039%

$NaNO_3$ gr. mol. 85 $n = 2$ ioni

$$\%\ NaNO_3 = \frac{0{,}0039 \cdot 85}{2} = 0{,}165\,\%$$

Procedeul nu se poate aplica la produsele cu greutate moleculară variabilă: argirol, peptonă, gelatină etc.

4 *Metode de calcul bazate pe factorii de disociere*

Metoda Nicola (229) se bazează pe stabilirea „factorului de izotonie a serului", cu ajutorul factorului de disociere (numărul de particule disociate dintr-o moleculă de substanţă) şi a greutăţii moleculare. Factorul de izotonie pentru clorura de sodiu este 0,2308. Calcularea factorului de izotonie se face utilizînd formula:

$$F = \frac{K \times C}{M} = \frac{1{,}5 \times 0{,}9}{58{,}5} = 0{,}02308.$$

Din acest factor (F) se scade factorul de izotonie calculat pentru substanţa activă (f), obţinîndu-se factorul diferenţial (F—f). Pentru izotonizarea unui colir prin acest procedeu se utilizează formula:

$$x = \frac{(F - f) \times M}{K} \qquad f = \frac{K' \times C'}{M'}$$

în care:

F = factorul de izotonie;
M = greutatea moleculară a substanţei izotonizante;
K = factorul de disociere a substanţei izotonizante;
C = concentraţia de izotonie a clorurii de sodiu;
M′ = greutatea moleculară a substanţei active;
K′ = factorul de disociere a substanţei active;
C′ = concentraţia substanţei active (g/v%);
x = cantitatea de clorură de sodiu în g% necesară izotonizării colirului.

Scanned with OKEN Scanner

De exemplu, pentru izotonizarea colirului cu 1% clorhidrat de procaină va fi nevoie de:

$$\text{g clorură de sodiu } \% = \frac{(0{,}023 - f) \times 58{,}5}{2}$$

în care:

K' = factorul de disociere a procainei = 2
f = factorul de izotonie al procainei = 0,0073

$$f = \frac{K' \cdot C'}{M} = \frac{2 \times 1}{272{,}77} = 0{,}0073$$

$$\text{g clorură de sodiu } \% = \frac{(0{,}023 - 0{,}0073) \times 58{,}5}{2} = \frac{0{,}0158 \times 58{,}5}{2} = 0{,}46$$

Pentru generalizare, E. L. Cataline (230) propune următoarea formulă în care se evită calcularea separat a factorului (f):

$$x = \left[F - \left(\frac{C'}{M'} \cdot K' \right) \right] \cdot \frac{M}{K}$$

în care literele au semnificaţia de mai sus.

Aplicînd formula aceasta la exemplul de mai sus, vom avea:

$$\text{g clorură de sodiu } \% = \left[0{,}023 - \left(\frac{1}{272{,}77} \cdot 2 \right) \right] \cdot \frac{58{,}5}{2} = (0{,}023 - 0{,}0073) \cdot \frac{58{,}5}{2} =$$

$$= \frac{0{,}0158 \times 58{,}5}{2} = 0{,}46$$

— Altă metodă care foloseşte factori de izotonie şi este de asemenea bazată pe factorii de disociere şi greutatea moleculară a substanţelor este metoda oficială din farmacopee.

Factorii de disociere au fost propuşi de De Wriess şi sînt:

1 = pentru substanţele care nu disociază;
1,5 = pentru substanţele care disociază în 2 ioni;
2 = pentru substanţele care disociază în 3 ioni;
2,5 = pentru substanţele care disociază în 4 ioni.

Ei sînt utili în obţinerea pe bază de calcul a cantităţii de clorură de sodiu (sau altă substanţă izotonizantă), care trebuie adăugată unei soluţii oftalmice hipotonice pentru izotonizare.

De Wriess a arătat că disocierea în apă a substanţelor nu este cantitativă şi că la concentraţiile uzuale se pot considera suficient de apropiate rezultatele obţinute cu indicii propuşi.

Precum se vede nici acest procedeu de calcul al izoosmozei soluţiilor nu este exact, acest fapt poate fi verificat comparîndu-se rezultatele obţinute prin calcule cu cele incluse în tabelul XXXII care sînt obţinute experimental.

Totuşi, pentru că acest procedeu nu presupune tabele şi are o aplicare generală, a fost inclus în farmacopee.

Farmacopeele folosesc coeficienţi de disociere şi factorul de izotonie a clorurii de sodiu care pentru concentraţia 0,9% este, precum s-a arătat, 0,02308. În formula de izotonizare se foloseşte cifra 0,2308 pentru a exprima rezultatele la 1 000 ml soluţie.

Farmacopeele folosesc aceşti coeficienţi aplicînd formule de tipul celei de mai jos:

$$G = \frac{0{,}2308 - \left(\frac{c}{m_1} \cdot i_1\right)}{i_1} m_2$$

cînd urmează să se izotonizeze o soluţie cu un singur ingredient în concentraţia c (‰ g/v) avînd greutatea moleculară m_1 şi coeficientul de disociere i_1.

În cazul în care în soluţia de izotonizat se află mai multe substanţe active în concentraţiile C, C_1, C_2... se utilizează formula generală:

$$G = \frac{0{,}2308 - \left(\frac{C}{m} i + \frac{C_1}{m_1} i_1 + \cdots \frac{C_n}{m_n} i_n\right)}{i_2} m_2$$

în care:

C, C_1... C_n = concentraţia substanţelor active în g/litru soluţie;
m, m_1... m_n = greutatea moleculară a substanţelor active;
m_2 = greutatea moleculară a substanţei izotonizante;
i, i_1... i_n = coeficienţii de disociere a substanţelor active;
i_2 = coeficientul de disociere a substanţei izotonizante;
G = cantitatea de substanţă izotonizantă care trebuie adăugată la 1 000 ml colir.

Aplicînd această formulă la calcularea cantităţii de clorură de sodiu necesară pentru izotonizare, la prescripţia:

Iodură de potasiu . . . . . 0,10 g
Clorură de potasiu . . . . . 0,05 g
Apă distilată . . . . . 20 ml

se află:

$$G = \frac{0{,}2308 - \left(\frac{5}{166} \cdot 1{,}5 + \frac{2{,}5}{111} \cdot 2\right)}{1{,}5} \cdot 58{,}45 = \frac{0{,}2308 - (0{,}045 + 0{,}045)}{1{,}5} \cdot 58{,}45$$

$$= \frac{0{,}1408}{1{,}5} \cdot 58{,}45 = 5{,}4943 \text{ g ClNa } ‰$$

respectiv 0,1099 g clorură de sodiu pentru 20 ml colir.

Rezultatul obţinut este practic egal cu cel aflat, folosindu-se tabelele cu valori Δ t.

0,09

Scanned with OKEN Scanner

F.R.VIII prevede formula:

$$G = \frac{0{,}2308 - (C \cdot i + C_1 \cdot i_1 + C_2 \cdot i_2 \ldots)}{i'} \cdot m$$

în care:

G = cantitatea în g substanţă izotonizantă pentru 1 000 ml soluţie;
C, C_1, C_2 = concentraţia moleculară a substanţelor active;
m = greutatea moleculară a substanţei izotonizante;
i, i_1, i_2 = coeficientul de disociere a substanţelor din soluţia de izotonizat;
i' = coeficientul de disociere a substanţei izotonizante.

Concentraţia moleculară a substanţelor active se află din formula:

$$C = \frac{c}{M}$$

în care:

c = concentraţia substanţei active în g/litru soluţie;
M = greutatea moleculară a substanţei active respective.

Metoda aceasta deşi necesită multe calcule are avantajul că nu necesită tabele.

5. *Metode grafice care folosesc nomograme*

Pentru evitarea calculelor s-au propus metode grafice care, folosind date obţinute prin metodele arătate, trasează curbe pe un sistem de ordonată şi abscisă, pentru substanţele cele mai des folosite. Aceste grafice permit determinarea rapidă şi mult simplificată a cantităţii de clorură de sodiu necesară pentru izotonizarea unei soluţii hipotonice.

Sistemul de grafic prevăzut de Farmacopeea Daneză a fost propus de C. G. Lund, A. Nielsen şi K. Pedersen-Bjergaard (217).

Principiul alcătuirii acestui tip de grafic este următorul:

Pe sistemul de ordonată şi abscisă se trasează curba „oglindită" a clorurii de sodiu şi direct curba substanţei respective, avînd ca plecare originea şi ca punct terminus concentraţia % ml care scade punctul de congelare cu 0,520°.

În graficul din figura 35 se observă că la concentraţia 0 a substanţei active corespunde 0,90 clorură de sodiu, iar la concentraţia 0 a clorurii de sodiu corespunde concentraţia de izotonizare a substanţei active.

Procedeul de utilizare a graficului se poate urmări uşor cu ajutorul exemplului următor.

Pentru prepararea unei soluţii de clorhidrat de efedrină 2% se utilizează graficul corespunzător efedrinei.

Pe acest grafic din dreptul concentraţiei 2 de pe ordonată se trasează orizontal o dreaptă *a-b* care întîlneşte curba substanţei active în punctul „b", de aici se coboară dreapta verticală *b-c* care întîlneşte curba

clorurii de sodiu în punctul „c". De aici se trasează dreapta *c-d* care în punctul „d" de pe ordonată indică direct în grame cantitatea de clorură de sodiu (0,35 g) ce urmează a se adăuga la 100 ml colir cu 2% clorhidrat de efedrină.

Dacă este necesar ca izotonizarea să se facă cu altă substanţă decît clorura de sodiu, atunci se pot folosi două căi :

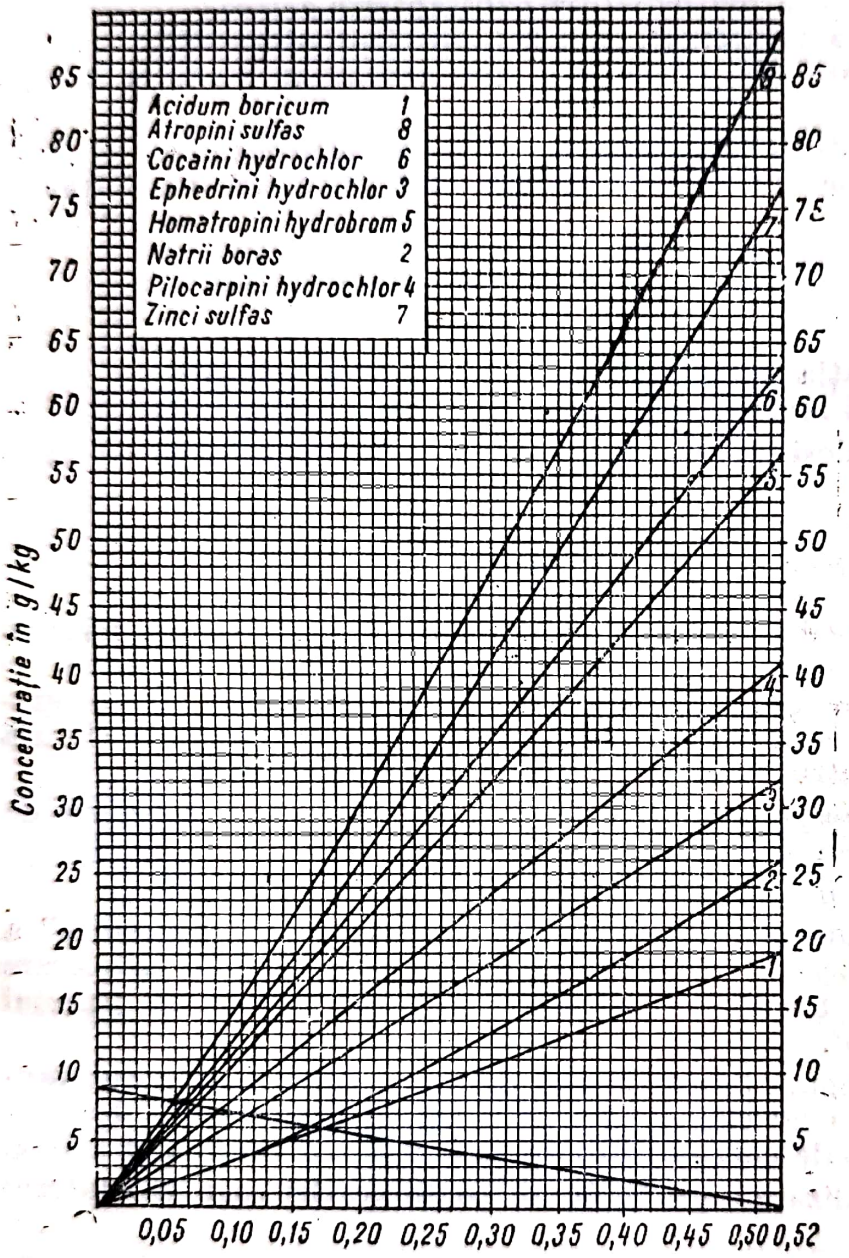

Fig. 35. — Sistem de nomogramă prevăzută în Farmacopeea Daneză.

— se trasează pe grafic curba oglindită a substanţei izotonizante prevăzută care corespunde concentraţiei din tabelul XXXVII;

— se află cantitatea de clorură de sodiu cum s-a arătat mai sus şi se converteşte în substanţa izotonizantă prescrisă.

Sistemul grafic prevăzut în farmacopeea internaţională

În primul supliment al acestei farmacopei se arată direct cantităţile de clorură de sodiu care trebuie adăugate la o soluţie hipotonică a substanţei considerate pentru a o face izotonică.

Curbele se construiesc astfel: pe ordonată se fixează un punct care corespunde valorii 0,9 (concentraţia în clorură de sodiu a unei soluţii izotonice) sau 1,62 (concentraţia în azotat de potasiu a unei soluţii izotonice); pe abscisă se fixează un punct care corespunde concentraţiei unei soluţii izotonice din substanţa considerată. Se unesc aceste două puncte, ca în graficul din figura 36.

Pilocarpini Nitras

	g/100 ml:	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5
NaCl	g/100 ml:	0,85	0,78	0,67	0,57	0,48	0,38	0,29	0,20	0,11	0,02

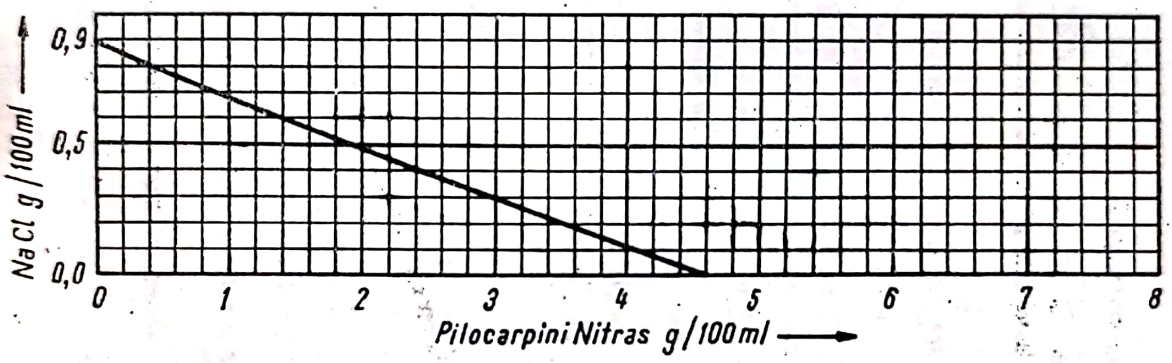

Fig. 36. — Sistem de nomogramă prevăzut în Farmacopeea Internaţională.

Curbele sînt utilizate astfel:

a) cînd soluţia hipotonică conţine o singură substanţă: concentraţia (în g/100 ml) a substanţei prescrise figurează în abscisă. Ordonata curbei corespunzînd la această abscisă este cantitatea de clorură de sodiu (sau de azotat de potasiu) în g/100 ml care trebuie adăugată soluţiei hipotonice pentru a obţine o soluţie izotonică.

De exemplu, o soluţie 1% azotat de pilocarpină va necesita 0,68 g clorură de sodiu pentru izotonizare.

b) cînd soluţia hipotonică conţine mai multe substanţe: în acest caz se procedează ca mai jos pentru fiecare substanţă în parte, cifrele obţinute se totalizează şi din valoarea obţinută se scade 0,90 × (n — 1) („*n*" fiind numărul de substanţe ce le conţine soluţia oftalmică).

De exemplu: o soluţie de acid boric 0,5% care conţine sulfat de atropină 1% va necesita o cantitate de clorură de sodiu care se află astfel: în graficul pentru acid boric, la concentraţia 0,5% corespunde 0,64, iar în graficul pentru sulfat de atropină la concentraţia de 1% corespunde 0,78 g clorură de sodiu.

$$\text{Clorură de sodiu g\%} = T - [0{,}90\ (n-1)]$$
$$= 1{,}42 - [0{,}90\ (2-1)]$$
$$= 1{,}42 - 0{,}90 = 0{,}52$$

Cantităţile de clorură (sau azotat de sodiu) de adăugat la soluţiile pentru care se dau curbe figurează sub formă de tablou deasupra graficelor.

Un sistem de nomogramă care prezintă avantajul că elimină calculele şi în cazul izotonizării unei soluţii cu mai multe componente este sistemul propus de E. Surdeanu şi S. Freund (231) (nomograma din figura 37).

Pe scara A se caută greutatea moleculară a substanţei de izotonizat şi se fixează punctul (de exemplu cu un ac). Pe scara B căutăm

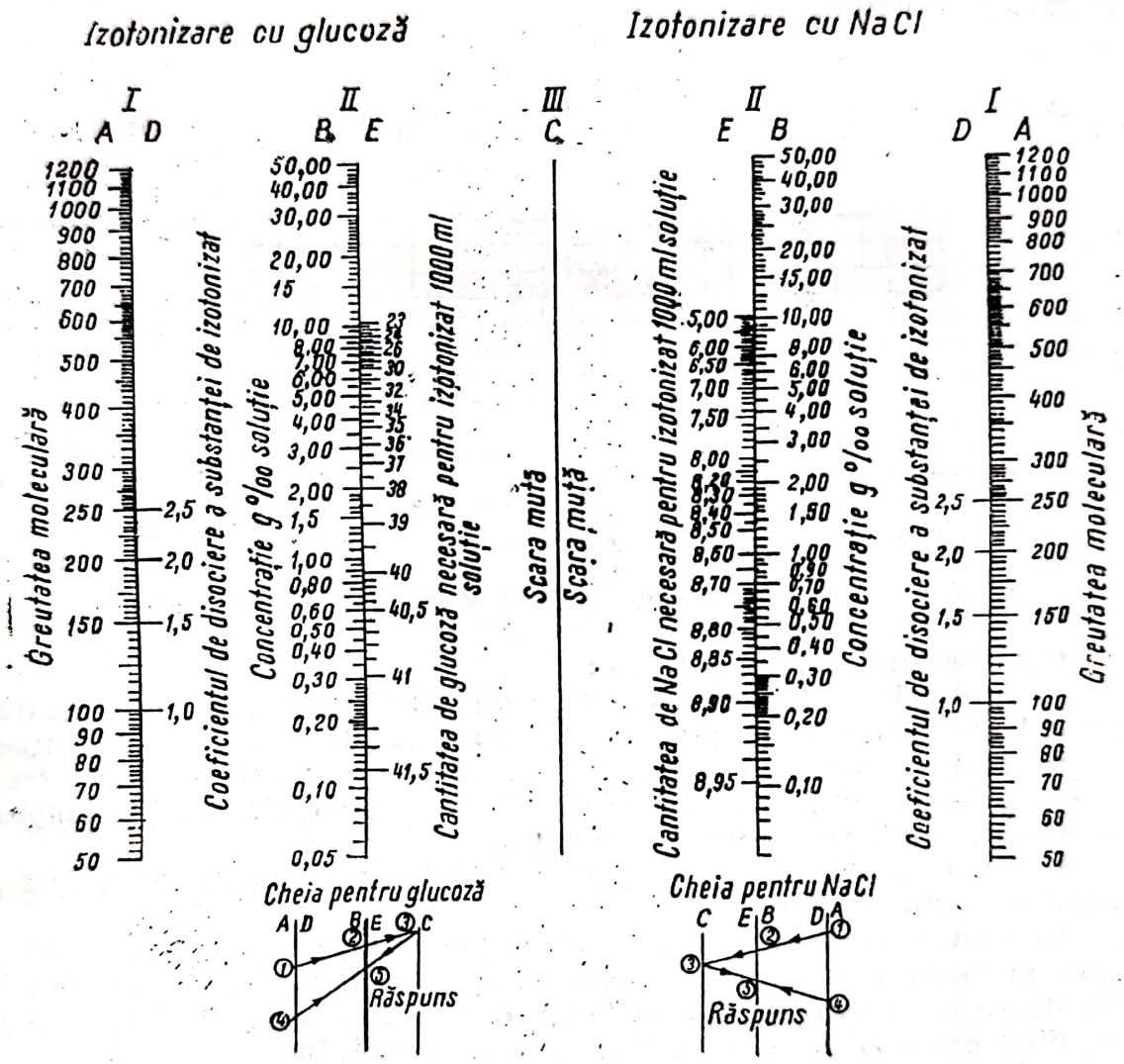

Fig. 37. — Nomogramă pentru izotonizare (231).

concentraţia substanţei de izotonizat. Unim aceste două puncte cu o linie dreaptă pe care o prelungim pînă la intersecţia cu scara mută C şi fixăm acest punct. Pe scara D căutăm punctul corespunzător coeficientului de disociere a substanţei de izotonizat, pe care-l legăm cu o linie dreaptă cu punctul fixat anterior pe scara mută. Intersecţia acestei linii cu scara E ne dă cantitatea de glucoză, respectiv de clorură de sodiu necesară izo-

tonizării unui litru de soluție. Pe nomogramă, partea stîngă este pentru glucoză și partea dreaptă pentru clorura de sodiu. Pentru a reaminti succesiunea operațiilor pe nomogramă sînt desenate cîte o cheie.

Tabelul XXXVII

Concentrația izotonizantă (%) a celor mai utilizate substanțe izotonizante

Clorură de sodiu	0,90	Azotat de sodiu	1,32
Bicarbonat de sodiu	1,39	Sulfat de sodiu	3,95
Glucoză ($1 \cdot H_2O$)	5,50	Acetat de sodiu	2,03
Glucoză anhidră	5,05	Azotat de potasiu	1,62

Considerații privind necesitatea izotonizării soluțiilor oftalmice

Necesitatea unei riguroase izotonizări a soluțiilor oftalmice nu este unanim recunoscută. Din ancheta efectuată de R. H. Schleif și C. C. Rabe (232) printre medicii oftalmologi din America, reiese că numai 27% consideră indispensabilă izotonizarea, în timp ce 29% o consideră indispensabilă numai la anumite soluții.

Justificarea izotonizării soluțiilor oftalmice este legată obișnuit de evitarea senzației dureroase la aplicare. Trebuie însă arătat că această senzație este cauzată nu numai de diferența de presiune osmotică rezultată din folosirea de soluții hipo- sau hipertonice, ci și de alte motive. De exemplu, soluția izotonică de clorhidrat de pilocarpină 1% este slab iritantă, în timp ce soluțiile izotonice 2, 3 și 4% sînt progresiv mai iritante, producînd o lăcrimare mai abundentă.

Soluția izotonică de bitartrat de adrenalină 2% produce o iritație a mucoasei oculare și o secreție lacrimală de zece ori mai mare decît soluția de clorhidrat de adrenalină, cu o concentrație echivalentă și de asemenea izotonizată.

În aceste cazuri, durerea nu este datorită anizotoniei, ci diferenței deosebite la tamponare ce o prezintă sărurile respective care necesită o cantitate mai mare de lacrimi pentru ajustarea pH-ului soluției.

Unele substanțe utilizate în oftalmologie, cum este clorhidratul de tetracaină (Pantocaina), fiind tensioactive, sînt adsorbite de membrana oculară și produc senzații dureroase prin denaturarea proteinelor. Eluția medicamentului adsorbit se face încet, iar noi și repetate instilații cu același produs duc la vătămări corneene datorite cumulării tensioactivului, însoțite de durere.

Aceste efecte sînt mai accentuate decît acelea datorite hipertonicității unei soluții.

Pe de altă parte, după cum reiese din studiile lui A. H. Fenton (233), soluția de sulfacetamidă sodică la concentrația izotonică (5%) instilată în sacul conjunctival produce o oarecare jenă care este percepută cu slabe diferențe subiective, în aceeași măsură ca și la soluțiile hipertonice de sulfacetamidă de 12,5% (corespunzătoare ca tonicitate cu o soluție de clorură de sodiu 3%). Peste această concentrație începe să se perceapă

Scanned with OKEN Scanner

durerea, care este totuşi suportabilă chiar la o concentraţie de 30% sulfacetamidă sodică echivalentă ca tonicitate cu o soluţie de clorură de sodiu 9%.

De altfel nu trebuie uitat că de la sfîrşitul secolului trecut (propunerea lui J. Massart din 1889) şi pînă în 1949 (în urma cercetărilor lui A. Krogh şi colab. (218), izotonicitatea lichidului lacrimal era considerată ca fiind echivalentă unei soluţii de clorură de sodiu 1,4%. Experienţa aceasta care se practică de peste 50 de ani, în care nu s-au semnalat inconveniente imputabile acestei concentraţii hipertonice, arată clar că variaţii destul de mari în concentraţia soluţiilor oftalmice nu antrenează inconveniente. Sub acest aspect, propunerile unor autori de a se folosi soluţii de bază izotonice ca vehicul pentru colire sînt justificate.

Exemplele prezentate mai înainte demonstrează că utilizarea soluţiilor hipertonice nu este legată neapărat de factorul durere şi că durerea este dependentă şi de natura substanţei şi alţi factori.

S. Riegelman, D. G. Vaughan Jr. şi M. Okumoto (234), studiind răspunsul dureros în paralel cu examinarea suprafeţei corneene colorată cu fluoresceină, au arătat că la concentraţii cuprinse între 0,5% şi 2% clorură de sodiu nu s-a observat nici o modificare în ţesutul normal sau inflamat al acesteia.

Această lucrare confirmă rezultatele obţinute de A. Krogh, C. G. Lund, K. Pedersen-Bjergaard (235) şi măresc intervalul propus de H. Lipschutz (236) care fixase ca limite de toleranţă concentraţiile de 0,6—1,5% clorură de sodiu în afara cărora ar apărea iritaţii oculare.

La aceste observaţii privind toleranţa ochiului pentru soluţiile neizotonizate mai trebuie adăugate şi următoarele:

— nu totdeauna se pot obţine soluţii oftalmice perfect izotonice datorită faptului că efectul osmotic al amestecurilor este dependent de concentraţie şi anume datorită asocierii ionilor în soluţie efectul osmotic nu este proporţional cu concentraţia (o cantitate dublă de produs nu produce un efect osmotic dublu), ci mai scăzut. Aşa, de exemplu, dacă studiem tabelul XXXII în care sînt trecute cifrele arătînd scăderea punctului de congelare la soluţii de diferite concentraţii, se observă că aceste cifre nu variază proporţional, astfel la sulfatul de atropină la concentraţia de 0,25% corespunde o scădere a Δ t de 0,020, la 2,50% o scădere de Δ t de 0,166 în loc de 0,200, la 5,00% o scădere a Δ t de 0,311 în loc de 0,400, la 7,50% o scădere a Δ t de 0,448 în loc de 0,600;

— în soluţiile-tampon adeseori se schimbă sarcina ionică şi se modifică numărul ionilor în soluţie şi implicit tonicitatea;

— resorbţia maximă a medicamentelor oftalmice nu coincide cu izotonicitatea soluţiei, astfel procaina din soluţiile hipotonice pătrunde într-o cantitate mai mare în umoarea apoasă decît în soluţiile izotonice (K. Soehring, O. Klingmüller şi F. Neuwald) (237).

Ţinînd seama de aceste observaţii, reiese că pe de o parte realizarea unei soluţii real izotonice este foarte dificilă, iar o dată realizat acest fapt nu se atinge în toate cazurile deziderатul urmărit, adică asigurarea unei resorbţii cît mai complete a medicamentului oftalmic prin eliminarea

factorului durere, cauza principală a măririi fluxului lacrimal şi implicit a scurtării duratei de contact al colirului cu mucoasa oculară.

E. R. Hammarlund şi K. Pedersen-Bjergaard (223) propun folosirea soluţiei izotonice de clorură de sodiu sterilă ca soluţie de bază pentru prepararea soluţiilor oftalmice. În această soluţie pot fi adăugate aproape toate substanţele curent folosite în oftalmologie în concentraţie de cel mult 5%, fără ca soluţia rezultată să treacă de limitele „de siguranţă" a tonicităţii. H. Böhme (220) propune acelaşi lucru, cînd concentraţia în substanţa activă este sub 0,005 M.

K. Münzel (238) propune folosirea unei soluţii de clorură de sodiu cu concentraţia de numai 0,80%, bazîndu-se pe faptul că la o asemenea soluţie, care este bine suportată de ochi, se poate adăuga majoritatea medicamentelor oftalmice în concentraţiile uzuale, fără ca punctul de congelare să scadă sub —0,85 (corespunzător unei soluţii de clorură de sodiu 1,4%) de asemenea bine suportată de ochi.

În toate cazurile vor rezulta soluţii uşor hipertonice, dar, după cum s-a arătat, lacrimile diluează repede colirul şi rare sînt cazurile cînd acesta produce o durere mai accentuată decît dacă substanţa s-ar fi dizolvat în apă distilată şi apoi soluţia ar fi fost echilibrată osmotic.

H. W. Hind şi F. M. Goyan (239) recomandă ca soluţiile de adrenalină, dionină, fizostigmină, holocaină, meticaină, nupercaină, optochin, pantocaină, procaină şi săruri de zinc să se prepare prin dizolvarea în soluţii de 2,2% acid boric, soluţie considerată izotonică cu lichidul lacrimal şi cu pH 5. Aceste soluţii, deşi hipertonice, sînt bine suportate de ochi, conservabile şi, cu excepţia soluţiilor de săruri de zinc, nu sînt iritante.

Însăşi soluţiile oftalmice înscrise în farmacopei nu sînt riguros izotonice, iar între condiţiile de calitate a colirelor nu figurează verificarea izotonicităţii.

Unele case producătoare din străinătate indică limite destul de largi pentru colirele ce le fabrică (Δ t 0,40—0,80).

F.R.VIII, deşi prevede izotonizarea soluţiilor oftalmice hipotonice, recomandă folosirea dizolvantului pentru soluţii oftalmice sau a altor soluţii izotonice, ca soluţii de bază, la prelucrarea colirelor la care concentraţia în substanţă activă nu depăşeşte 1%. În asemenea cazuri desigur se obţin soluţii uşor hipertonice. În continuare se recomandă ca soluţiile oftalmice care conţin substanţe coloidale să nu se izotonizeze.

După cum se cunoaşte, coloizii pot flocula din soluţie în prezenţa electroliţilor, avînd loc un fenomen reversibil. De aceea, la prepararea soluţiilor oftalmice care conţin substanţe coloidale nu se recomandă izotonizarea cu electroliţi.

Mai mult decît atît, unii autori critică procedeul de izotonizare care utilizează soluţii de bază izotonice sau soluţii-tampon izotonice, pentru faptul că există pericolul ca acestea să nu fi fost sterilizate iniţial sau că la desele manipulări să fi fost infectate constituind astfel o sursă potenţială de contaminare. Pe de altă parte nici nu trebuie să se ajungă la concluzia că se poate renunţa la izotonizare, aceasta fiind importantă pentru toleranţa soluţiilor oftalmice care sînt bine tolerate dacă sînt izotonice

după cum există şi situaţii în care toleranţa soluţiilor oftalmice hipertonice poate fi mărită modificînd pH-ul.

Nu trebuie trecut cu vederea nici faptul că preocuparea ca soluţiile oftalmice să fie izotonice şi izohidrice îşi are originea în intenţia de a evita iritarea mucoasei oculare şi aceasta pentru a se menţine un flux lacrimal normal şi implicit, a se asigura un contact cît mai prelungit al medicamentului cu mucoasa.

Dar acest deziderat poate fi realizat şi pe altă cale şi anume prin mărirea viscozităţii colirului şi în acelaşi timp prin micşorarea fluxului lacrimal. De aceea, în ultimul timp, se acordă o atenţie deosebită viscozităţii colirelor despre care se va discuta într-un capitol special.

3. Reglarea pH-ului soluţiilor oftalmice. Izohidria

Lichidul lacrimal are pH-ul de aproximativ 7,4. Acest pH se datoreşte conţinutului lacrimal în bicarbonat de sodiu : acid carbonic în raportul de 20 : 1.

În contact cu aerul, lichidul lacrimal poate pierde bioxid de carbon şi pH-ul creşte. Datorită acestui fapt, datele din literatură nu sînt concordante, diferind după autori, care au determinat pH-ul lichidului lacrimal în condiţii deosebite. Astfel, Gyorffi consideră că pH-ul lichidului lacrimal este cuprins între 6,3 şi 8,4, în timp ce alţi autori dau alte cifre (Lipschütz, 8,0 ; Pedersen-Bjergaard, 8,2 ; Oguchi şi Nakashina, 8,4—8,6 ; Hynd şi Goyan, 7,4). Numeroşi autori, ca : Hasford şi Hicks, Buchi şi Baeschlin, Feldman, Hynd şi Goyan, precum şi Dekking, Byleverd, von Grosz (240), au arătat că pH-ul lichidului lacrimal corespunde cu cel al sîngelui.

Datorită compoziţiei sale, lichidul lacrimal are posibilităţi de tamponare apropiind pH-ul soluţiilor oftalmice administrate de cel fiziologic.

În afară de sistemul bicarbonat de sodiu : acid carbonic şi proteinele din compoziţia lacrimilor intervin în acest proces, ceea ce explică marea capacitate de tamponare a lichidului lacrimal care nu ar fi suficient justificată numai de sistemul-tampon bicarbonat de sodiu : acid carbonic.

S. Riegelman şi D.G. Vaughan (241), considerînd comparabilă puterea de neutralizare a hidroxidului de sodiu $N/100$ cu aceea a lacrimilor, ajung la concluzia că se poate stabili capacitatea de tamponare a lacrimilor după volumul de soluţie de hidroxid de sodiu $N/100$ necesar pentru a aduce la pH-ul 7,4 o cantitate de 0,1 ml soluţie oftalmică 1%. Cum factorul durere este după aceşti autori legat de aciditatea, respectiv alcalinitatea soluţiei oftalmice, autorii consideră că se poate în acest fel prevedea dacă o soluţie oftalmică va fi dureroasă.

Astfel, din rezultatele obţinute reiese că sulfatul de atropină este mai uşor suportat (necesitînd 8 ml NaOH $N/100$ pentru a ajunge la pH 7,4) decît clorhidratul de pilocarpină (care, cu aceeaşi cantitate de NaOH, a ajuns la pH 5,4). De asemenea, se arată că pentru aducerea la pH 5 a unor soluţii de pilocarpină clorhidrică de diferite concentraţii faţă de

o soluţie de atropină sulfurică 4% se utilizează cantităţi variabile de NaOH N/100 precum urmează :

Sulfat de atropină 4%	3 ml
Clorhidrat de pilocarpină 1%	8 ml
Clorhidrat de pilocarpină 2%	18 ml
Clorhidrat de pilocarpină 4%	28 ml

Cantitatea de NaOH N/100 este considerată de autori echivalentă cu cantitatea de lacrimi necesară neutralizării substanţei medicamentoase.

Bazaţi pe acest principiu, autorii prezintă cîteva din substanţele mai des utilizate în oftalmologie, în ordinea toleranţei la instilare a soluţiilor 1% : atropină, fenilefrină, tetracaină, epinefrină, ezerină, pilocarpină, prima fiind cea mai bine tolerată.

C. Trolle-Lassen (242), într-un studiu privind pragul de iritaţie pentru soluţiile oftalmice, a observat că din punctul de vedere al pH-ului există mari variaţii în sensibilitatea individuală care situează pH-ul optim al colirelor între 7,3 şi 9,7. Cercetările sale, în care a utilizat soluţii-tampon izotonice de fosfaţi, a arătat că la pH 7,3 şi 9,7, frecvenţa apariţiei iritaţiilor este de 1%, în timp ce la pH sub 5,8 şi peste 11,4, soluţiile sînt iritante la aplicare în 99% din cazuri.

Autorul mai atrage atenţia şi asupra faptului că soluţiile hipertonice sînt mai bine tolerate cînd sînt alcaline şi că în general soluţiile alcaline sînt mai bine tolerate ca cele acide.

H. Martin şi I. Mims (243) consideră că pH-ul optim al colirelor este cuprins între 4,5 şi 9,0.

1. *Tamponarea soluţiilor oftalmice*

În ceea ce priveşte tamponarea soluţiilor oftalmice, părerile specialiştilor sînt împărţite. Astfel, într-o anchetă întreprinsă de R. H. Schleif şi C.C Rabe (232) s-a găsit că 20% din specialişti pretind numai soluţii oftalmice tamponate, în timp ce 27% cer ca numai anumite soluţii să fie tamponate.

Murphy este de părere ca soluţiile oftalmice să aibă pH-ul în care substanţele sînt mai stabile (de exemplu, pH 4—5 pentru alcaloizii săruri). Aceste soluţii introduse în sacul lacrimal sînt instantaneu aduse la neutralitate sau slabă alcalinitate, ceea ce face posibilă creşterea concentraţiei de alcaloid-bază în soluţia oftalmică. Acest fenomen este important, deoarece alcaloizii-bază străbat mai uşor epiteliul cornean.

Prin tamponarea colirelor, Murphy consideră că se interferează fenomenul natural şi, implicit, se reduce cantitatea de bază liberă capabilă să fie absorbită. De aceea recomandă evitarea tampoanelor, arătînd că puterea de tamponare a lichidului lacrimal este limitată în cazul folosirii soluţiilor oftalmice tamponate.

C. Trolle-Lassen (242) arată că soluţiile acide sînt suportate mai greu de către ochi, deci ar urma să fie tamponate, în timp ce G. Floyd, P. C. Kromfeld şi J. E. Mc Donald (244) arată că nu este indispensabil ca soluţiile acide să fie tamponate, acestea neprezentînd vreo superioritate faţă de soluţiile cu pH 7,4.

Scanned with OKEN Scanner

Fac excepţie soluţiile oftalmice destinate băilor oculare care trebuie tamponate, deoarece se administrează în cantităţi mari. Totuşi, adepţii utilizării soluţiilor-tampon sînt numeroşi. Din lucrările acestora reiese rolul tamponării soluţiilor oftalmice şi anume:

— micşorarea durerii;
— asigurarea stabilităţii medicamentului în unele cazuri;
— asigurarea unei mai bune resorbţii a medicamentului.

Eliminarea durerii a constituit obiectivul principal al studiilor privind tamponarea colirelor.

Din exemplele amintite s-a văzut că unele săruri de alcaloizi, ca: bitartratul de adrenalină, clorhidratul de pilocarpină, salicilatul de ezerină, necesită cantităţi mai mari de soluţie alcalină pentru a fi aduse la pH 7,4.

Soluţiile acestor săruri de alcaloizi în apă sînt iritante pentru ochi; dacă se utilizează un tampon de fosfaţi cu pH-ul 6,8 (un amestec de fosfat acid de sodiu 0,46% $NaH_2PO_4H_2O$ şi fosfat disodic 0,88% $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$), soluţia de clorhidrat de pilocarpină (2—4%) este mai puţin iritantă, deoarece tamponul utilizat reduce parţial aciditatea soluţiei.

S. Riegelman şi D. Vaughan (241) recomandă pentru evitarea răspunsului dureros adăugarea la soluţia de salicilat de ezerină 0,5% a unui tampon de acid boric şi fosfat cu pH-ul 6,8, iar pentru soluţia oftalmică cu adrenalină utilizarea clorhidratului neiritant în locul bitartratului.

H. W. Hind, F. M. Goyan şi L. Schwarz (245) atrag atenţia asupra faptului că atunci cînd soluţii de alcaloizi sînt aplicate pe ochi, datorită pH-ului alcalin al lichidului lacrimal, alcaloidul-bază este cedat brusc. Prezenţa alcaloidului-bază în ochi într-o proporţie mai mare produce o senzaţie dureroasă care încetează cînd acesta a fost resorbit de mucoasa oculară.

Dacă soluţia de alcaloid-sare este tamponată la un pH slab acid, cedarea bazei are loc treptat şi iritaţia este mai mică sau nulă, dependent de viteza de resorbţie a alcaloidului-bază în mucoasa oculară.

Explicaţia dată de Hind şi Goyan nu poate fi generalizată. S. Riegelman (241) consideră că senzaţia de durere este datorită în mod deosebit acidităţii soluţiilor oftalmice. Oricare ar fi cauzele, este sigur faptul că soluţiile oftalmice tamponate sînt mult mai bine suportate.

În multe cazuri nu se pot realiza în acelaşi timp condiţii de prelucrare corectă a soluţiilor oftalmice pentru asigurarea stabilităţii substanţei, a acţiunii ei fiziologice şi a toleranţei locale. Astfel, pentru evitarea hidrolizei sulfatului de atropină se recomandă aducerea soluţiei la pH 3,2—4,5 care nu este nici bine tolerat de mucoasa oculară, nici nu favorizează acţiunea midriatică a atropinei care este optimă la pH peste 7. Cu toată inactivarea parţială care este evaluată la 10—20% în timp de 30 de zile la pH 6,5—7,0, *F.R.VIII* prevede acest pH, întrucît soluţia oftalmică de atropină se prescrie în formule magistrale care se administrează scurt timp după administrare.

Acelaşi punct de vedere îl adoptă H. W.Hind şi F. M. Goyan (239), precum şi F. Gstirner (221), care recomandă tamponarea soluţiilor oftalmice de atropină, eucatropină, efedrină, homatropină şi pilocarpină la pH 6,8.

Scanned with OKEN Scanner

Din punctul de vedere al activităţii, soluţiile oftalmice tamponate se comportă diferit de cele netamponate. Acest fapt a fost scos în evidenţă de K. C. Swan şi N. G.White (246) care au demonstrat că novocaina este absorbită în cornee în raport direct cu procentul bazei libere în soluţie.

K.Adler (247), discutînd pătrunderea substanţelor medicamentoase în cornee şi în camera lacrimală, împarte aceste substanţe în trei categorii :

— care trec tot atît de bine prin stromă ca şi prin epiteliul cornean ;

— care trec mai uşor prin stromă decît prin epiteliul cornean ;

— care nu pătrund nici prin stromă, nici prin epiteliul cornean.

Comportarea aceasta diferită este datorită proprietăţilor fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase şi ale corneei.

Dacă, de exemplu, sarea unui alcaloid este dizolvată în apă, soluţia sa are un pH acid ; introdusă în ochi, datorită pH-ului alcalin al lacrimilor, pH-ul soluţiei este adus la 7,4 şi alcaloidul-bază este eliberat parţial, pătrunzînd, datorită caracterului său lipofil, în celulele epiteliului cornean bogat în lipoide.

În stroma hidrofilă se produce din nou o transformare parţială la cation, care astfel poate difuza în întreaga stromă. Epiteliul care este bogat în lipoide nu poate fi străbătut însă decît de baza liberă fără sarcină. Din umoarea apoasă, principiul activ difuzează repede spre iris şi spre *processus ciliaris*.

În cazul substanţelor tensioactive, pătrunderea prin cornee este uşurată de prezenţa în moleculă de grupări hidrofile alături de grupări lipofile.

De asemenea, substanţele net hidrofile sau ionizate pot pătrunde prin epiteliul cornean printre celule cu atît mai uşor, cu cît moleculele sînt mai mici.

Desigur că trecerea acestor bariere, lipofilă-epiteliul cornean, hidrofilă-stromă, lipofilă-endoteliu, hidrofilă-umoarea apoasă, se face printr-un mecanism mult mai complicat, dependent de natura substanţei şi nu este indiferent sub ce formă se prezintă substanţa activă în faţa acestor bariere.

Necesitatea tamponării a fost confirmată prin cercetări experimentale cu unii alcaloizi şi anestezici fără a putea fi însă generalizată, iar în unele cazuri există contradicţii privind rezultatele obţinute. Astfel, pentru o serie de anestezici locali, ca procaina şi cocaina, ca şi pentru pilocarpină şi atropină, s-a stabilit că pe măsură ce pH-ul se apropie de neutralitate, acţiunea iritantă a substanţei scade şi acţiunea farmacodinamică şi durata de acţiune sînt crescute. Prin creşterea pH-ului spre neutru, echilibrul bază-sare fiind deplasat spre formarea de bază liberă, resorbţia şi acţiunea sînt crescute. Pentru clorhidratul de pilocarpină s-a demonstrat o trecere a pilocarpinei prin cornee la pH 7,8 de aproximativ 5 ori mai mare decît la pH 4,5. Acelaşi lucru a fost confirmat de K. Soehring, O. Klingmüller şi F. Neuwald (248) pe anestezici. Cocaina izotonizată şi tamponată la pH 3,2—6,9 prezintă o acţiune aproape identică, pe cînd între pH 6,9 şi 8,4 acţiunea este mult crescută. La cornecaină şi pantocaină izotonizate şi aduse la pH 5,1—7,3 s-a stabilit de asemenea o durată de acţiune anestezică mărită la pH-ul cel mai ridicat. Izotonizarea singură nu influenţează

acţiunea decît în cazul cînd izotonizantul este bicarbonatul de sodiu, probabil prin formarea de bază liberă. În schimb, unii autori ca F. Cogan şi L. Kinsey (249) şi mai tîrziu G. Floyd, P. C.Kornfeld şi J. E. Mc. Donald (244), D. G. Vaughan (250) consideră că din punct de vedere practic, aducerea soluţiilor oftalmice la un pH apropiat de cel fiziologic nu duce la rezultate cu mult superioare faţă de soluţiile oftalmice acide, pentru a justifica o tamponare, cu condiţia ca lichidul acid să fie uşor tamponat de lacrimi şi să fie aplicat în cantităţi mici. În cazul clorhidratului de pilocarpină la pH 4—4,2 şi pH 6,6—7,4, viteza de resorbţie este numai cu 17% mai mare în soluţia oftalmică tamponată, deşi în soluţia acidă baza liberă lipseşte aproape în întregime (5%), în timp ce în soluţia tamponată la neutralitate, baza liberă se află în proporţie de 40—60%.

În cazul substanţelor neionogene, K. Soehring şi colab. (248) arată că la un pH cuprins între 4,2 şi 9,2, indiferent de prezenţa clorurii de sodiu 0—2%, resorbţia sau durata de acţiune nu este influenţată (tetracloretilfosfatdietilic), iar prezenţa unor substanţe tensioactive poate favoriza resorbţia substanţelor din soluţie şi chiar din unguente (248, 251). De asemenea, s-a stabilit că procaina este resorbită mai bine din soluţii hipotonice, pe cînd, dimpotrivă, sulfamidele acţionează mai bine în soluţii hipertonice fără să se fi acţionat asupra pH-ului acestor soluţii.

Din cele arătate, se vede importanţa tamponării colirelor, dar şi necesitatea cunoaşterii modului de pătrundere prin membrane pentru a se acţiona favorizînd această resorbţie.

La tamponarea soluţiilor oftalmice trebuie asigurată stabilitatea substanţelor active pe toată durata tratamentului, ţinînd seama de asemenea şi de buna sa toleranţă pe mucoasa oculară.

Un exemplu concludent este oferit de soluţia oftalmică de clorhidrat de clortetraciclină (aureociclină). pH-ul soluţiei 1% netamponat este 2,7—2,9 care este însă prea scăzut şi soluţia oftalmică este iritantă, adaosul de borax ridică pH-ul peste 7,0 şi permite aplicarea nedureroasă a acestuia, dar colirul astfel preparat îşi pierde foarte repede activitatea antibiotică şi se colorează în brun.

Dacă prescripţia este utilizată în spital, unde este posibilă reînnoirea zilnică a preparatului, farmacistul va tampona soluţia oftalmică cu borax; dacă însă se eliberează pentru tratament la domiciliu, soluţia oftalmică se va prepara netamponată, deoarece astfel are o stabilitate mai mare. Se poate recomanda utilizarea, înainte de instilarea soluţiilor oftalmice acide, a una sau două picături de soluţie izoosmotică de borax (2,6% g/v), aşa după cum propune E. R.Hammarlund, I. Boberghans şi K. V. Grove-Rasmussen (252).

În ceea ce priveşte stabilitatea soluţiilor oftalmice legată de tamponare vom mai reveni cu exemple cînd se va da modul de preparare a unor soluţii oftalmice mai des utilizate. Aici considerăm util să prezentăm tabelul XXXVIII, cu propunerile din literatură privind tamponarea unor soluţii oftalmice care se consideră că prezintă o bună stabilitate şi sînt neiritante pentru ochi.

Scanned with OKEN Scanner

Soluție oftalmică de :	g%	pH-ul soluției		Soluția-tampon recomandată și observații
		ca atare	tamponată	
Adrenalină (clorhidrat)	0,1	3,5—5,0	5,5	Cu tampon de borax la pH 5 se inactivează 50% în 2 luni și se colorează
Amilocaină (clorhidrat)	2,0	5,1	6,05	Tampon fosfați
Aneurină (clorhidrat)	0,1	3,58	6,05	Tampon fosfați
	1,0	3,13	6,05	Tampon fosfați
Argint (azotat)	1,0	5,6—5,9	6,3	Tampon borax
Argint (azotat)	1,0	5,6—5,9	5,6	Cu tampon de propionat, soluția se tulbură și apare un precipitat
Argint (lactat)	1,0		6,3	Tampon borax
Argirol	5,0	8,5	8,3	Tampon borax
Atropină (sulfat)	1,0	5,4	6,45	Tampon fosfați
Atropină (sulfat)	1,0	5,4	6,4—7,5	Tampon propionat
Benzilamidazolin (clorhidrat)			6,85	Tampon fosfați
Calciu (clorură)	1,0	6,6	6,8	Tampon borax
Carbachol			6,05	Tampon fosfați
Carbamidă			6,8	Tampon fosfați
Cincocaină (clorhidrat)			6,05	Tampon fosfați
Cloramfenicol			6,9	Tampon propionat
Dihidrostreptomicină (sulfat)			6,45	Tampon fosfați
Diocaină	0,25	6,55	5,3	Tampon fosfați
Efedrină (clorhidrat)	1,0	6,55	6,05	Tampon fosfați
Efedrină (clorhidrat)	3,0	6,1	6,4—7,2	Tampon propionat, nu se modifică 2 luni
Efedrină (azotat)			6,05	Tampon fosfați
Etilhidrocupreină (clorhidrat)	1,0	6,3	6,3	Tampon borax
Etilmorfină (clorhidrat)	2,0	5,2	5,3	Tampon fosfați
Etilmorfină (clorhidrat)	2,0	5,4	5,4	Tampon propionat, se colorează în 24 de ore
Ezerină (salicilat)	0,5	5,8	6,05	Tampon fosfați
Ezerină (salicilat)	0,5	5,8	6,6	Tampon propionat, se colorează în 24 de ore; fără tampon este stabil o lună
Fluoresceină (sodiu)			8,0	Tampon borax
Homatropină (bromhidrat)	2,0	5,65	6,45	Tampon fosfați
Homatropină (bromhidrat)	2,0	5,6	6,4—7,3	Tampon propionat, nu se colorează 2 luni
Larocaină	2,0	5,7	5,3	Tampon fosfați
Mercur (biclorură)			6,45	Tampon fosfați
Mercur (oxicianură)			6,85	Tampon fosfați
Nafazolină (azotat)			6,85	Tampon fosfați
Nupercaină	0,5	6,3	6,05	Tampon fosfați
Pantocaină	1,0	5,45	5,3	Tampon fosfați
Pilocarpină (azotat)	2,0	4,1	6,35	Tampon fosfați
Pilocarpină (clorhidrat)	2,0	4,2	6,35-6,85	Tampon fosfați
Pilocarpină (clorhidrat)	2,0	4,4	5,8—6,4	Tampon propionat, nu se modifică 2 luni
Potasiu (iodură)			6,85	Tampon fosfați

Scanned with OKEN Scanner

(continuare) Tabelul XXXVIII

Soluție oftalmică de:	g%	pH-ul soluției		Soluția-tampon recomandată și observații
		ca atare	tamponată	
Procaină (clorhidrat)	0,5	6,0	6,7	Tampon propionat, se colorează după o lună; fără tampon este stabil
Procaină (clorhidrat)	2,0	6,1	6,05	Tampon fosfați
Protargol	2,0	8,1	7,0—6,8	Tampon borax
Penicilină G (sodiu)	0,625	6,2	6,45	Tampon fosfați
Rezorcină	1,0	5,9	6,05	Tampon fosfați
Rezorcină	1,0	5,9	6,4—6,9	Tampon propionat la pH 6,4 stabil o lună; la pH 6,9 se colorează în 24 de ore fără tampon este stabil
Scopolamină (bromhidrat)	0,25	5,9	6,45	Tampon fosfați
Scopolamină (clorhidrat)	0,3	5,8	6,3—7,5	Tampon propionat, nu se modifică 2 luni
Streptomicină (sulfat)			6,4	Tampon propionat
Targesin	3,0	5,8	6,8	Tampon borax
Tetracaină (clorhidrat)	0,5	5,5	6,3—7,0	Tampon propionat, la pH 6,3 se colorează; la pH 7,0 precipită; fără tampon este stabilă
Tetracaină (clorhidrat)	0,5	5,5	5,3	Tampon fosfați
Zinc (sulfat)	0,25	5,1	6,7—6,8	Tampon propionat; la pH 6,7 stabil o lună; la pH 6,8 precipită după 24 de ore; fără tampon este stabilă.
Zinc (sulfat)	0,5	5,3	6,3	Tampon borax

2. *Sisteme-tampon utilizate la prepararea soluțiilor oftalmice*

Literatura abundă de formule și sisteme pentru tamponarea soluțiilor oftalmice. Acest mare număr de formule se datorește faptului că trebuie să se țină seama nu numai de pH-ul urmărit, dar și de compatibilitatea componentelor sistemului-tampon cu substanța activă sau cu agentul conservant.

Soluțiile-tampon trebuie să aibă o concentrație astfel aleasă, încît să fie în același timp și izotonice. Totodată se va urmări și stabilizarea microbiologică, prin adăugarea de substanțe antiseptice. Soluțiile-tampon sînt folosite uneori ca atare ca băi oculare sau soluții pentru lentile de contact.

În cele ce urmează vom discuta cîteva din sistemele-tampon utilizate la prepararea colirelor.

Sistemul-tampon Hind și Goyan

Acești autori, studiind diferiți factori de care trebuie să se țină seama la prepararea colirelor, cum sînt rolul pH-ului, efectul osmotic, stabilitatea chimică, echilibrul concentrației bazei libere, capacitatea de tamponare

etc., au ajuns la concluzia că este necesară tamponarea colirelor şi propun sisteme-tampon (209, 239).

Ei împart medicamentele oftalmice în două grupe:

Grupa I — cuprinde acele medicamente care trebuie menţinute la pH 5, în scopul de a întîrzia formarea bazei libere iritante, în contact cu fluidul lacrimal şi anume săruri de: amprotropină (Syntropan), cocaină, dibucaină (nupercaină), procaină, etilmorfină (dionină), fenacaină (holocaină), neostigmină (prostigmină), săruri de zinc, piperocaină (meticaină), tetracaină (pantocaină).

Soluţia-tampon propusă pentru această grupă de substanţe este:

Acid boric	2,2	g
Clorură de benzalconiu 1 : 10 000 la	100	ml

Prostigmina, foarte alterabilă, trebuie să fie stabilizată prin adăugarea de bisulfit de sodiu 0,1%, cînd se menţine incoloră 6 luni.

Întrucît soluţia de acid boric 2,2% este slab hipertonică, Lund şi colab. (253) arată că mai corectă este utilizarea soluţiei de acid boric de 1,9%.

H. W.Hind şi R.Szekely (254) propun azotatul fenilmercuric ca agent conservant.

Grupa I A — cuprinde săruri de epinefrină (adrenalină) şi fizostigmină (ezerină), la care se propune folosirea unui tampon de acid boric 2% modificat în sensul că se adaugă sulfit de sodiu anhidru ca antioxidant şi azotat fenilmercuric în locul clorurii de benzalconiu:

Acid boric	2	g
Sulfit de sodiu anhidru	0,1	g
Azotat fenilmercuric 1 : 10 000 la	100	ml

Grupa II — cuprinde medicamentele care au cea mai mare stabilitate la pH 2—3, dar la care acţiunea terapeutică este minimă la acest pH şi anume săruri de atropină, efedrină, eucatropină, homatropină şi pilocarpină.

Autorii propun folosirea unui tampon la pH 6,5 izotonic cu următoarea compoziţie:

Fosfat acid de sodiu (NaH_2PO_4) anhidru	0,560	g
Fosfat disodic (Na_2HPO_4) anhidru	0,284	g
Clorură de sodiu	0,500	g
Clorură de benzalconiu	0,010	g
Apă distilată sterilizată la	100	ml

Acest tampon este incompatibil cu sărurile de zinc.

Utilizarea acestei soluţii se face dizolvîndu-se substanţa activă direct în soluţia-tampon izotonică, cînd se obţin soluţii oftalmice uşor hipertonice.

Dacă concentraţia substanţei active este mai mare, atunci se va proceda după metoda propusă de J. B.Sprowl (210) şi descrisă mai înainte.

Sistemul-tampon S. P. L. Sörensen (261)

Foloseşte fosfaţi mono- şi bisodici, şi a fost adoptat pentru soluţii oftalmice de către Britton în gama de pH cuprinsă între 5,9 şi 8. Pentru fiecare diluţie este însă necesară adăugarea unei cantităţi de clorură de sodiu pentru izotonizare. În tabelul XXXIX, întocmit de Hind şi Goyan, sînt date aceste cantităţi.

Tabelul XXXIX

pH	ml soluţie fosfat acid de sodiu 0,15 *M*	ml soluţie fosfat disodic 0,15 *M*	g NaCl pentru 100 ml soluţie izotonică obţinută
5,9	90,0	10,0	0,52
6,2	80,0	20,0	0,51
6,5	70,0	30,0	0,50
6,6	60,0	40,0	0,49
6,8	50,0	50,0	0,48
7,0	40,0	60,0	0,46
7,2	30,0	70,0	0,45
7,4	20,0	80,0	0,44
7,7	10,0	90,0	0,43
8,0	5,0	95,0	0,42

Ca agent conservant se propune clorura de benzalconiu 1 : 10 000.

Sistemul-tampon de fosfaţi C. Menghini (255)

Este constituit din amestecuri în diferite proporţii ale soluţiei 2,55% g/v $NaH_2PO_4 2H_2O$ cu soluţia 1,85% g/v Na_2HPO_4, care duc la soluţii cu pH-uri cuprinse între 6,85 şi 7,6 (255, 256).

În tabelul XL dăm aceste soluţii-tampon.

Tabelul XL

Soluţii-tampon de fosfaţi izoosmotice cu lichidul lacrimal (tampon P)

	pH	$NaH_2PO_4 2H_2O$ 2,55% (g/v) (ml)	Na_2HPO_4 1,85% (g/v) (ml)
I	5,30	9,5	0,5
II	6,05	8,0	2,0
III	6,45	6,0	4,0
IV	6,85	4,0	6,0
V	7,05	3,0	7,0
VI	7,30	2,0	8,0
VII	7,60	1,0	9,0

Sistemul-tampon de fosfaţi Hind şi Goyan

Este constituit din amestecuri în diferite proporţii ale soluţiei 10,4% fosfat monosodic cu $2H_2O$ — pH 4,55 cu soluţia 9,47% fosfat bisodic anhidru — pH 9,24 (257).

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul XLI sînt date aceste soluţii-tampon.

Tabelul XLI

Soluţii-tampon de fosfat izoosmotice

Soluţia A		Soluţia B	
$NaH_2PO_4\ 2H_2O$	10,4 g	Na_2HPO_4	9,47g
Apă la	1000 ml	Apă la	1000 ml
pH 4,55		pH 9.24	

pH	Soluţia A (ml)	Soluţia B (ml)	g NaCl/100 ml pentru izoosmoză
6,8	50	50	0,42
7,0	40	60	0,44
7,2	30	70	0,45
7,4	20	80	0,46
7,7	10	90	0,47
8,0	5	95	0,48

Sistemul-tampon S. R. Gifford

Este o modificare a sistemului lui Atkins şi Pantin (260). Acest sistem utilizează soluţia de acid boric-clorură de potasiu, la care se adaugă cantităţi variate de carbonat de sodiu pentru a obţine pH-ul urmărit (258).

Sistemul este calculat pentru a se obţine 30 ml colir.

Gifford recomandă următoarele soluţii:

Soluţie acid boric 0,2 M

Acid boric	12,405 g
Clorură de potasiu	7,4 g
Apă la	1 000 ml

Soluţie de carbonat de sodiu 0,2 M

Carbonat de sodiu anhidru	21,2 g
Apă la	1 000 ml

În tabelul XLII sînt arătate valorile de pH date de S. R. Gifford, cu modificările şi completările efectuate de Hind şi Goyan.

Tabelul XLII

pH	ml soluţie acid boric 0,2 *M*	ml soluţie carbonat de sodiu 0,2 *M*	Tampon
4,66	30,0	0,0	Acid 1
5,99	30,0	0,05	Acid 2
6,24	30,0	0,10	Acid 2
6,62	30,0	0,25	Acid 2
6,91	30,0	0,50	Acid 2
7,23	30,0	1,00	Acid 2
7,42	30,0	1,50	Alcalin 1
7,58	30,0	2,00	Alcalin 1
7,81	30,0	3,00	Alcalin 1
7,97	30,0	4,00	Alcalin 2
8,47	30,0	8,00	Alcalin 2

Scanned with OKEN Scanner

Ca agenţi de conservare se propune pentru soluţia acidă clorbutanolul 0,5%, iar pentru soluţia alcalină mertiolatul 1 : 5 000. Aceste tampoane îşi găsesc aplicarea după autorii citaţi, precum urmează:

— soluţia acidă 2 cu pH 6 este utilizată pentru sărurile de zinc, cocaină şi epinefrină;

— soluţia acidă 1 pentru butacainã şi fenacainã;

— butacaina este incompatibilă cu clorura de potasiu, de aceea se va utiliza soluţia de acid boric fără KCl;

— soluţia alcalină 1 cu pH 7,4 este utilizată pentru atropină, homatropină, fizostigmină şi pilocarpină. Sărurile acestor alcaloizi sînt instabile la pH 7,4, de aceea este preferabil să se utilizeze tamponul cu pH 6,6; de asemenea, este recomandată ca soluţie pentru băi oculare sau pentru lentilele de contact.

La prepararea colirelor cu soluţii-tampon S. R. Gifford se poate folosi, în locul carbonatului de sodiu anhidru, sarea monohidratată mai uşor de conservat.

1 g sare monohidratată corespunde la 0,85 g sare anhidră.

1 g sare anhidră corespunde la 1,17 g sare monohidratată.

Aceleaşi soluţii le foloseşte W. R. G.Atkins şi C. F. A. Pantin (260) în soluţiile-tampon propuse.

Tabelul XLII

pH	ml soluţie acid boric 0,2 *M*	ml soluţie carbonat de sodiu 0,2 *M*
7,6	93,8	6,2
7,8	91,7	8,3
8,0	88,8	11,2
8,2	85,0	15,0
8,4	80,7	19,3
8,6	75,7	24,3
8,8	69,5	30,5
9,0	63,0	37,0

Sistemul-tampon acid boric-borax S. Palitzsch

Este constituit din amestecuri de cantităţi variabile din soluţiile borax 0,05 *M* (I) şi acid boric 0,02 *M* (II).

I. Borax cu 10 H_2O 19,108 g
Apă distilată la 1 000 ml

II. Acid boric 12,404 g
Apă distilată la 1 000 ml

În tabelul XLIV se dă seria de tampoane Palitzsch modificate şi izotonizate. O modificare a seriei Palitzsch este sistemul-tampon Feldman (259).

Tabelul XLIV

pH	Acid boric 0,02 *M*	Borax 0,05 *M*	Clorură de sodiu de adăugat la 1 000 ml
6,77	97	3	0,22
7,09	94	6	0,22
7,36	90	10	0,22
7,60	85	15	0,23
7,78	80	20	0,24
7,94	75	25	0,24
8,08	70	30	0,25
8,20	65	35	0,25
8,41	55	45	0,26
8,60	45	55	0,27
8,69	40	60	0,27
8,84	30	70	0,28
8,98	20	80	0,29
9,11	10	90	0,30

Sistemul-tampon acid boric-borax C. Menghini

Este constituit din amestecuri în diferite proporţii ale soluţiei 1,9% (g/v) acid boric cu soluţia 2,65% (g/v) borax cu 10 H_2O (255).
În tabelul XLV sînt date aceste soluţii-tampon.

Tabelul XLV

Soluţii-tampon de acid boric-borax, izoosmotice cu lichidul lacrimal (tampon B)

pH		Acid boric 1,9% (g/v) (ml)	Borax ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$) 2,65% (g/v) (ml)
I	6,3	9,85	0,15
II	6,18	9,50	0,50
III	7,2	9,00	1,00
IV	7,65	8,00	2,00
V	8,05	6,00	4,00
VI	8,5	5,00	5,00

Sistemul-tampon acetat de sodiu-acid boric F. Neuwald, K. Soehring şi O. Klingmüller

Este constituit din amestecuri în diferite proporţii ale soluţiei 2% acetat de sodiu ($CH_3COOH\ 3H_2O$) cu soluţia 1,9% acid boric (262) care duc la soluţii cu pH-ul cuprins între 5,0 şi 7,6 (tabelul XLVI).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XLVI

Soluție-tampon de acetat de sodiu-acid boric, izoosmotică cu lichidul lacrimal

pH	($CH_3COONa3H_2O$) 2% (ml)	Acid boric 1,9% (ml)
5,0	—	10,0
5,7	0,5	9,5
6,05	1,0	9,0
6,30	2,0	8,0
6,50	3,0	7,0
6,65	4,0	6,0
6,75	5,0	5,0
6,85	6,0	4,0
6,95	7,0	3,0
7,1	8,0	2,0
7,25	9,0	1,0
7,4	9,5	0,5
7,6	10,0	—

Soluție-tampon citrat

Este constituit din amestecuri în diferite proporții ale soluției 0,1 *N* hidroxid de sodiu cu soluția 0,1 *M* de citrat de sodiu, preparate după formulele :

a) *Soluție hidroxid de sodiu 0,1 N*

Hidroxid de sodiu 4 g
Apă la 1 000 ml

b) *Soluție citrat de sodiu 0,1 M*

Acid citric monohidratat 21,008 g
Soluție hidroxid de sodiu *N* 200 ml
Apă la 1 000 ml

Tabelul XLVII

pH	ml soluție hidroxid de sodiu 0,1 *N*	ml soluție citrat de sodiu 0,1 *M*
5	3,6	la 100
5,1	9,7	la 100
5,2	14,9	la 100
5,3	19,6	la 100
5,4	23,7	la 100
5,5	27,7	la 100
5,6	31,0	la 100
5,7	34,0	la 100
5,8	36,4	la 100
5,9	38,5	la 100
6,0	40,4	la 100
6,1	42,0	la 100
6,3	44,6	la 100
6,4	45,4	la 100
6,5	46,3	la 100
6,6	47,0	la 100

Scanned with OKEN Scanner

Soluţia-tampon acetat 0,2 N

Este constituită din amestecuri în diferite proporţii ale soluţiilor normale de acid acetic şi de hidroxid de sodiu preparate după formulele :

a) *Soluţie acid acetic N*

Acid acetic	60,03	g
Apă la	1 000	ml

b) *Soluţie hidroxid de sodiu N*

Hidroxid de sodiu	40	g
Apă la	1 000	ml

Tabelul XLVIII

pH (18°)	hidroxid de potasiu *N* (ml)	acetat de sodiu *N* (ml)	apă (ml)
3,6	7,7	100	la 500
3,7	9,6	100	la 500
3,8	12,0	100	la 500
3,9	15,0	100	la 500
4,0	18,0	100	la 500
4,1	22,0	100	la 500
4,2	26,4	100	la 500
4,3	31,5	100	la 500
4,4	37,0	100	la 500
4,5	43,0	100	la 500
4,6	49,0	100	la 500
4,7	54,4	100	la 500
4,8	60,0	100	la 500
4,9	64,3	100	la 500
5,0	70,5	100	la 500
5,1	75,1	100	la 500
5,2	79,0	100	la 500
5,3	82,6	100	la 500
5,4	85,5	100	la 500
5,5	87,2	100	la 500
5,6	89,5	100	la 500

Sistemul-tampon de acid boric-propionat de sodiu

	pH 6,4	*pH 6,9*
Acid boric	1,52 g	0,95 g
Propionat de sodiu	0,30 g	0,75 g
Apă la	100 ml	100 ml

Sistemul-tampon pentru săruri de aloaloizi C. Scigliano (263)

Metilceluloză 4 000 cps	0,33	g
Clorură de sodiu	0,45	g
Tampon fosfaţi Hind-Goyan pH = 6,8	50	ml
Clorură de benzalconiu 1 : 25 000 la	100	ml

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul-tampon pentru sulfamide J. Kostenbauder, K. Gable și F. Martin (264)

Sulfatiazol sodic	5	g
Acid boric	0,043	g
Borax	4,20	g
Apă la	100	ml
pH = 9		

Pentru a evita colorarea în timp a soluției de sulfatiazol se recomandă de unii autori adăugarea de sulfit de sodiu 0,1%.

Sulfadiazina sau sulfamerazina sodică nu se tamponează, utilizîndu-se ca vehicul apa distilată cu 0,1% sulfit de sodiu.

Tampoane pentru lentile de contact

Soluțiile pentru lentilele de contact, despre care s-a vorbit la capitolul respectiv, sînt soluții tamponate la pH în jur de 8,2. C. Scigliano (263) propune pentru lentile de contact următoarea soluție-tampon:

Metilceluloză 4 000 cP 1 g
Soluție-tampon Feldman pH 7,8 la 100 ml

Pentru stabilirea cantității de soluție-tampon ce urmează a fi adăugată unei soluții oftalmice, astfel ca împreună cu componentele active să conducă la soluții izoosmotice, C. Menghini (255) propune utilizarea unor nomograme redate în figurile 38 și 39.

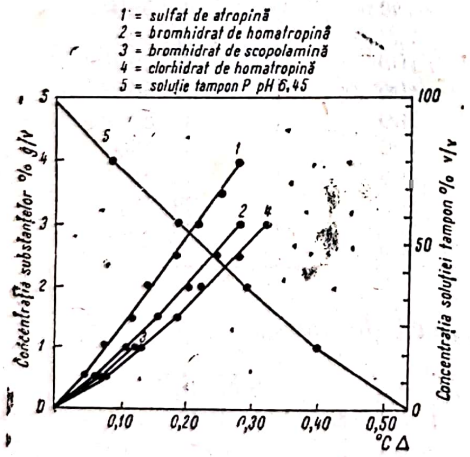

Fig. 38. — Nomogramă după Menghini (255).

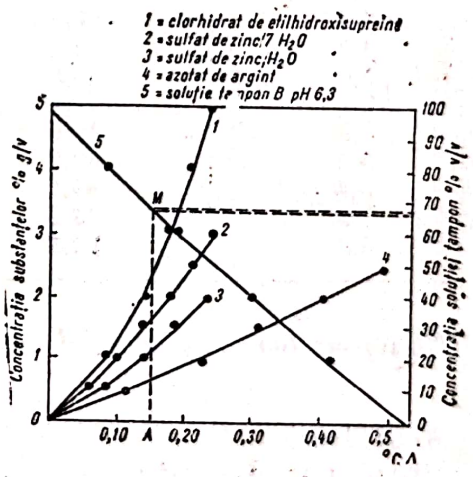

Fig. 39. — Modul de utilizare a unei nomograme după Menghini (255).

Alcătuirea unei astfel de nomograme este asemănătoare cu cea propusă de Farmacopeea daneză pentru izotonizare, cu deosebirea că în locul curbei inverse de clorură de sodiu sau alt izotonizant se înscrie curba inversă a soluției-tampon Menghini (tip P sau B din tabelele XL și XLV).

Se trasează curba substanței active cu ajutorul valorilor Δt la diferite concentrații, utilizînd datele din tabelul XXXII.

Cunoscînd concentraţia substanţei active se poate stabili imediat concentraţia utilă de soluţie-tampon corespunzătoare, în care urmează a se dizolva substanţa activă pentru a se obţine o soluţie izoosmotică cu pH-ul dorit.

Exemplu : pentru prelucrarea unei soluţii de sulfat de zinc 0,3% şi clorhidrat de procaină 1% în soluţie-tampon B pH 6,3 se va însuma :

Δt al soluţiei 0,3% sulfat de zinc = 0,030 cu
Δt al soluţiei 1% clorhidrat de procaină = 0,122

Δt = 0,152

Se trasează dreapta A M (punctată pe grafic) de la valoarea 0,152 pe abscisă pînă întîlneşte curba soluţiei-tampon (în punctul M), de aici se duce apoi orizontal o dreaptă pînă în ordonata concentraţiei soluţiei-tampon (punctată dublu pe grafic).

Valoarea citită (în cazul nostru 66 ml%) dă direct cantitatea de soluţie-tampon în care se dizolvă substanţele active.

Soluţia obţinută se completează apoi cu apă la 100 ml (în cazul nostru se vor adăuga deci 34 ml apă).

Alegerea soluţiilor-tampon tip Menghini se face, după recomandările autorului, în modul următor :

— tamponul B (pH 6,3) este recomandat pentru asocieri de sulfat de zinc fie cu anestezici (procaină, cocaină), fie cu efedrină şi rezorcină, precum şi pentru asocieri de azotat de argint şi azotaţi de anestezici locali ;

— tamponul P (pH 6,05) este recomandat pentru midriatici, asociat cu cocaina (soluţia oftalmică este dureroasă la pH vecin de 7), precum şi pentru asocierea pilocarpinei cu ezerina ;

— tamponul B (pH 6,8) este recomandat pentru soluţii oftalmice cu clorură de calciu sau cu ioduri.

Din cercetările lui Menghini reiese că soluţiile-tampon impun pH-ul lor soluţiilor oftalmice.

Astfel, adăugarea a 49% (v/v) soluţie-tampon P (pH 6,05) la o soluţie de clorhidrat de procaină 2% (pH 6,10) face ca pH-ul să treacă la 6,10 ; adăugarea de 90% (v/v) soluţie-tampon P (pH 5,3) la o soluţie de 0,25% diocaină (pH 6,55) face ca pH-ul să treacă la 5,3 ; adăugarea de 82% (v/v) soluţie-tampon P (pH 6,45) la o soluţie de 1% sulfat de atropină (pH 5,35) face ca pH-ul să treacă la 6,45 ; adăugarea de 40% soluţie-tampon P (pH 6,85) la o soluţie 2% clorhidrat de pilocarpină (pH 4,2) face ca pH-ul să treacă la 6,25.

Menghini recomandă, pentru realizarea de soluţii oftalmice în concentraţiile uzuale, soluţiile-tampon potrivite, precum şi concentraţia acestora în soluţia oftalmică (tabelul XLIX).

T. van der Keere (265) propune, pentru soluţiile oftalmice, folosirea de soluţii-tampon la următorul pH :

Pentru salicilatul de ezerină se propune acid boric *q.s.* pentru izotonizare şi 0,10% sulfit de sodiu ca stabilizant.

Scanned with OKEN Scanner

Concentraţiile soluţiilor-tampon (Menghini)

	% v/v	Tampon	pH
Diocainã 0,25	90	P	5,3
Laricainã 2%	59	P	5,3
Pantocainã 1%	79	P	5,3
Dionină 2%	60	P	5,3
Amylocainã (clorhidrat) 2%	48	P	6,05
Cocainã (clorhidrat) 2%	55	P	6,05
Nupercainã 0,5%	89	P	6,05
Procainã (clorhidrat) 2%	49	P	6,05
Efedrinã (clorhidrat) 1%	64	P	6,05
Ezerinã (salicilat) 0,5%	91	P	6,05
Rezorcinã 1%	63	P	6,05
Atropinã (sulfat) 1 %	82	P	6,45
Homatropinã (bromhidrat) 2%	57	P	6,45
Scopolaminã (bromhidrat) 0,25%	90	P	6,45
Penicilinã G (clorhidrat) (10 000 u./ml)	84	P	6,45
Pilocarpinã (clorhidrat) 2%	40	P	6,85
Pilocarpinã (azotat) 2%	49	P	6,85
Sodiu (iodurã) 1%	47	P	6,85
Ethylhydrocupreinã (clorhidrat) 1%	80	B	6,30
Argint (azotat) 1%	55	B	6,30
Zinc (sulfat) 0,5%	86	B	6,30
Argirol 5%	14	B	6,30
Protargol 2%	89	B	6,80
Targesin 3%	37	B	6,80
Calciu (clorurã) 1%	51	B	6,80

Pentru penicilinã se recomandã tamponul Sörensen (NaH_2PO_4 anhidru 4 g, Na_2HPO_4 anhidru 4,73 g, NaCl 4,3 g, apă la 1 000) cu pH 6,8 şi $\Delta t = -0,56°$.

pH 5,0

Adrenalinã (clorhidrat)
Cocainã (clorhidrat)
Dionină
Procainã (clorhidrat)
Prostigminã
Argint (azotat)
Pantocainã

pH 6,05

Amilocainã (clorhidrat)
Cocainã (clorhidrat)
Nupercainã
Procainã (clorhidrat)
Efedrinã (clorhidrat)
Ezerinã (salicilat)
Rezorcinã

Scanned with OKEN Scanner

pH 6,3
Argint (azotat)
Etilhidrocupreină
Zinc (sulfat)
pH 6,45
Atropină (sulfat)
Homatropină (bromhidrat)
Scopolamină (bromhidrat)
Penicilină G-sodică
pH 6,8
Atropină (sulfat)
Efedrină (clorhidrat)
Homatropină (bromhidrat)
Pilocarpină (clorhidrat)
Scopolamină (bromhidrat)
Sodiu (iodură)
Argirol
Protargol
Sodiu (propionat)
Targezină
Calciu (clorură)

Se poate folosi amestecul de fosfat monosodic 0,72 g şi fosfat bisodic 0,36 g% care dă soluţie uşor hipotonică, în care se poate dizolva penicilina.

Pentru sulfamide se pot folosi tampoanele :

1. Acid boric 0,112 g%, borax 0,190 g% cu $\Delta t = 0,09$.

2. Acid boric 0,110 g, borax 0,210 g, clorură de sodiu 0,54 g, apă la 100 ml. Soluţia are pH 8,6.

3. Acid boric 0,43 g, borax 0,42 g, sulfit de sodiu 0,10 g, apă la 100 ml (40, 41). Soluţia are pH 9 şi este recomandată pentru prelucrarea colirelor cu 5% sulfatiazol sodic, sulfadiazină sodică sau sulfamerazină sodică.

Consideraţii asupra necesităţii tamponării soluţiilor oftalmice

Marele număr de sisteme-tampon ridică probleme pentru farmacişti în alegerea formulei potrivite.

Unii autori îşi pun întrebarea dacă în receptură trebuie să se ţină seama riguros de izohidrizarea soluţiilor oftalmice.

K. Münzel (238) arată că ochiul este capabil să suporte şi soluţii cu un pH nefavorabil, pentru următoarele motive :

— lichidul lacrimal este el însuşi un sistem-tampon cu pH 7,4 şi este capabil să ajusteze pH-ul unor soluţii oftalmice ;

— unele soluţii oftalmice posedă ele însele o slabă capacitate de tamponare ;

— datorită lăcrimării instantanee la instilarea unei soluţii iritante, aceasta este repede diluată ;

— cantitatea redusă de 1—2 picături soluţie oftalmică nu prezintă un volum de lichid demn de luat în consideraţie ;

— chiar soluţii tamponate la pH 6,5 au o acţiune slab iritantă în 60% din cazuri.

În concluzie, după acest autor, tamponarea nu este indispensabilă. Totuşi, dacă stabilitatea substanţei medicamentoase nu este influenţată, se recomandă ajustarea soluţiei oftalmice la pH 6,8—8,0.

Este cunoscut faptul că una dintre cauzele degradării unor substanţe este hidroliza şi că fenomenul depinde de pH într-o aşa de mare măsură, încît la o anumită temperatură să fie rapid descompuse (tabelul L).

Tabelul L

Timpul de înjumătăţire (t_{50}) şi timpul de inactivare 10% (t_{90}) la diferite temperaturi şi valori ale pH

Substanţa	pH 5,0				pH 6,8			
	25°		120°		25°		120°	
	t_{90}	t_{50}	t_{90}	t_{50}	t_{90}	t_{50}	t_{90}	t_{50}
Atropină (sulfat)	19 3/4 ani	130 ani	9,1 ore	60 ore	4 luni	2 ani	2 luni	1 an
Ezerină (salicilat)	ani	ani	9 min.	1 oră	1 lună	<6 luni	1 1/2 min.	<10 min.
Homatropină (bromhidrat)	2,1 ani	14 ani	1 1/2 ore	10 ore	3 săpt.	<5 luni	1 1/2 minute	<10 minute
Pilocarpină (azotat)	ani	ani	>3 1/2 ore	>24 ore	10 zile	66 zile	5,1 minute	34 minute
Procaină (clorhidrat)	2,9 ani	19 ani	5 1/2 ore	36 ore			1 1/2 minute	10 minute

Cum multe produse utilizate în oftalmologie (cicloplegice, miotice, anestezici locali) conţin legături ester, iar produşii lor de hidroliză sînt de cele mai multe ori inactivi, ne putem da seama de importanţa modificării pH-ului, mai ales cînd se pune problema sterilizării sau a depozitării.

Ţinînd seama de considerentele de mai sus se vede că pentru prepararea soluţiilor oftalmice în farmacie izohidrizarea nu constituie o condiţie principală şi de aceea farmacopeele o indică, după caz, în monografia preparatelor şi mai mult în scopul asigurării stabilităţii.

În exemplele date la sfîrşitul lucrării este indicat, pentru mai multe soluţii oftalmice frecvent prescrise, modul de preparare la care s-a ţinut seama şi de izohidrie acolo unde era indispensabil.

4. Viscozitatea soluţiilor oftalmice

În ultimul timp începe să se acorde importanţă şi viscozităţii soluţiilor oftalmice. Acest aspect al prelucrării de soluţii oftalmice vîscoase este legat de utilizarea tot mai largă a soluţiilor pentru lentilele de contact, a lacrimilor artificiale, cît şi de preocuparea de a prelungi durata de con-

tact între soluţia oftalmică şi mucoasa oculară. Pe de altă parte, în scop de diagnostic, pentru efectuarea unor măsurători tonometrice sau gonioscopice, sînt solicitate asemenea soluţii vîscoase care sînt utilizate cu picătura.

Progrese remarcabile s-au realizat o dată cu introducerea în tehnica farmaceutică a unor noi agenţi de viscozitate cu o mare stabilitate faţă de microorganisme şi foarte bine toleraţi de mucoasa oculară.

K. Steiger-Trippi (266) arată că viscozitatea optimă a soluţiilor oftalmice cu metilceluloză este de 40—50 cps (determinarea efectuîndu-se cu viscozimetrul Höppler la 20° cu bila III) şi că dacă se depăşeşte această viscozitate există pericolul obstrucţiei canalului lacrimal.

1. *Lacrimile artificiale* (*Oculoguttae viscosae*). Sînt soluţii sterile izotonice, cu pH-ul cuprins între 7,0 şi 7,2, cu un adaos de substanţe coloidale şi uneori de conservanţi, destinate a înlocui lichidul lacrimal în cazurile în care secreţia lacrimală este insuficientă (*Keratoconjunctivitis sicca*, denumită şi sindrom Sjörgens).

În privinţa agentului de viscozitate cel mai potrivit, unii autori propun metilceluloza în concentraţii care variază dependent de viscozitatea produsului.

K. C.Swan (267) propune soluţia 0,5% în soluţie de clorură de sodiu 0,9—1,25 g%; J. Fried (268) foloseşte aceeaşi concentraţie precizînd tipul (400 cP), în timp ce K. Weis-Fogh (269) recomandă tipul 1 500 cP şi folosirea acetatului fenilmercuric (1 : 50 000). J. L. Mims (270), utilizînd metilceluloza tipul 4 000 cps, prevede concentraţia 0,33 g% adusă la izotonicitate cu clorură de sodiu şi tampon de fosfat pH 7,0—7,2, iar C. Scigliano (263) recomandă de asemenea metilceluloza în concentraţie de 1% adăugată la soluţie-tampon Feldman cu pH 7,8.

Alţi autori prevăd ca agent de viscozitate hidroxipropilmetilceluloza tipul 4 500 cP în concentraţie de 0,125 g%, formulă propusă a fi înscrisă în Codexul Farmacopeii Britanice, ed. 1968.

J. V.Grosz şi G. V.Takacsi Nagy (271) au utilizat alcoolul polivinilic în concentraţie de 1,4%, iar K. Münzel (272) a experimentat polivinilpirolidona.

2. *Lichidul pentru lentilele de contact*, ca şi *pentru gonioscopie* este obişnuit mai vîscos, folosindu-se concentraţii de metilceluloză 0,5—1 g% (267) din tipul 4 000 cP sau 1,5—2% din tipul 1 500 cP (273, 274). După T. E.Obrig (275) este suficientă o concentraţie de 0,1—0,2 g% metilceluloză.

3. *Prelungirea contactului între soluţia oftalmică şi mucoasa oculară* se realizează, după unii autori (276), prin micşorarea secreţiei lacrimale, ca urmare a eliminării senzaţiei de iritare la aplicarea soluţiilor vîscoase. După alţi autori, micşorarea secreţiei lacrimale se datorează creşterii viscozităţii lichidului lacrimal şi capacităţii mărite de umectare.

Astfel, în timp ce tensiunea superficială a apei (la 20°) este de 72,9 dyn/cm, N. Krishna (277) arată că soluţia de alcool polivinilic are tensiunea superficială de 46 dyn/cm iar Mueller (281) dă pentru soluţiile de metilceluloză 1—1,0% valorile 48—52 dyn/cm.

Studii privind prelungirea acţiunii colirelor au fost întreprinse de J. S. Haas şi D. L. Merrill (278) şi L. I.Nudga (279) asupra pilocarpinei;

Scanned with OKEN Scanner

R.C.Welsh (280) asupra sulfamidelor; W. H. Mueller şi D. L.Deardorff (281) asupra homatropinei; K. Turi şi P. Bernath (282) asupra efedrinei; S. M.Blaugh şi A.T.Canada (283) asupra scopolaminei, ultimul autor ajungînd la concluzia că prin utilizarea de colire vîscoase se poate reduce concentraţia colirelor în substanţe medicamentoase.

De menţionat că datorită prezenţei agenţilor de viscozitate, greutatea picăturilor diferă mult de cea a apei distilate (aproximativ de 2 ori mai grele), cînd sînt măsurate cu picătorul normal.

Din rezultatele cercetărilor acestor autori şi ale altora reiese că durata de acţiune este prelungită pentru fluoresceină de la 30 de secunde la 1—2 minute în prezenţa metilcelulozei tipul 4 000 cps, în concentraţie de 0,25—0,65 g% (283).

W.H.Mueller şi D.L. Deardorff (281) arată că metilceluloza adăugată colirelor le măreşte acţiunea terapeutică; astfel, o soluţie apoasă 0,25% de bromhidrat de scopolamină nu produce răspuns midriatic, dar după adaos de 1% metilceluloză se obţine răspuns la 20% din cazuri. Această creştere a acţiunii este legată desigur de contactul prelungit cu corneea.

Giraux şi colab. verifică absorbţia unor substanţe prin mucoasa oculară, folosind geluri de Carbopol.

Din rezultatele obţinute reiese că nu s-au obţinut diferenţe semnificative între diametrul pupilei la folosirea în paralel de geluri şi soluţii oftalmice de sulfat de atropină. În schimb, gelurile preparate cu Carbopol 940 dă o acţiune mai durabilă decît soluţia respectivă. Aceiaşi autori arată că în cazul ezerinei nu se diferenţiază acţiunea, indiferent de tipul de Carbopol folosit şi că în general scăderea vîscozităţii nu aduce în toate cazurile variaţii în activitatea preparatului.

M.S. Norn (284) a observat o creştere a timpului de contact al albastrului de metilen de la 2 la 5 minute, în prezenţa a 2% metilceluloză, în timp ce N.Krishna şi F.Brow (277) arată pentru clorura de nichel (ca indicator) o prelungire a timpului de contact de 10-15 minute, iar pentru colirele cu alcool polivinilic 1,4% o prelungire de numai 10%. Aceiaşi autori arată că o scădere a concentraţiei metilcelulozei la 0,5% în soluţie izotonică de clorură de sodiu duce la colire fără acţiune prelungită.

Condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească un agent de viscozitate pentru a putea fi utilizat la prelucrarea soluţiilor oftalmice vîscoase sînt următoarele:

— să fie inert din punct de vedere chimic;

— să fie solubil în apă, dînd lichid limpede şi cu o viscozitate mare;

— să fie neiritant şi să nu producă stări alergice;

— soluţia să aibă un indice de refracţie asemănător lichidului lacrimal;

— soluţia să fie stabilă fizic şi chimic la sterilizare şi conservare;

— să fie compatibilă cu medicamentele utilizate în oftalmologie, cu conservanţii şi cu alţi agenţi ajutători;

— soluţia să nu constituie un mediu de cultură pentru bacterii şi fungi.

În ceea ce priveşte toleranţa, după T.C.Fleming (285), metilceluloza în soluţie izotonică de electroliţi s-a dovedit foarte potrivită aplicării of-

talmice atît în sacul conjunctival, din care nu se resoarbe, cît şi sub formă de injectii subconjunctivale şi chiar intraoculare în camera anterioară, în timp ce N.Krishna şi B.Mitchell (286) arată că metilceluloza în soluţie izotonică de clorură de sodiu produce modificări edematoase care nu apar la injectarea soluţiei fiziologice singură sau cu alcool polivinilic.

Metilceluloza nu întîrzie refacerea epiteliului cornean sau conjunctival (285). Swan (267) a comunicat rezultatele favorabile observate la 100 de cazuri, arătînd ca singur inconvenient o uşoară lipire a genelor între ele, iar Mueller (281) arată lipsa de iritaţie şi citează, de asemenea, rare apariţii de cruste la baza genelor.

O importanţă deosebită o prezintă menţinerea viscozităţii între anumite l'mite pentru a se evita, pe de o parte, obstruarea canalului lacrimal, iar pe de altă parte pentru a se obţine efectul scontat.

Viscozitatea soluţiilor de metilceluloză poate fi influenţată de o serie de factori.

Davies (297, 288) arată că soluţiile de metilceluloză prezintă o creştere a viscozităţii în prezenţa glicerolului, a clorurii de sodiu peste 6%, a laurilsulfatului de sodiu pînă la 1,5% a propilenglicolului, precum şi în mediu alcalin cu pH peste 8, observaţii confirmate pentru mediul alcalin şi clorura de sodiu 1,4% şi de W.J.Campbell, D.Burlage şi W.R.Lloyd (289).

R.E.M.Davies (288) arată, dimpotrivă, o scădere a viscozităţii soluţiilor de metilceluloză în mediu acid sub pH 2,5 şi în prezenţa unor microorganisme, iar E. Menziani şi A. M.Silva (290) şi A. B. Savage (291) arată influenţa unor anumite enzime asupra viscozităţii soluţiilor de metilceluloză.

Prin încălzire soluţiile de metilceluloză prezintă o scădere remarcabilă a viscozităţii; astfel, la 37° soluţia de metilceluloză prezintă o viscozitate de 54 cP faţă de 106 cP la 20°. Scăderea viscozităţii este reversibilă.

La sterilizare în vaporii fluenţi şi mai ales la autoclavare, scăderea viscozităţii soluţiilor de metilceluloză este ireversibilă. Astfel, soluţia 1% Methocel 4 000 după autoclavare timp de 20 minute la 120° prezintă o scădere de viscozitate de la 14 cP la 109 cP (la 20°). Scăderea viscozităţii variază după tipul şi provenienţa metilcelulozei, fiind cuprinsă, pentru soluţia 1%, între 16 şi 33% (290). B. Aldrich (292) şi Davies (288) arată că la încălzire în vapori fluenţi, soluţia de metilceluloză nu-şi modifică semnificativ viscozitatea.

Un alt aspect important, legat de utilizarea acestor soluţii pentru fixarea lentilelor de contact, îl constituie claritatea soluţiei şi necesitatea ca acestea să aibă un indice de refracţie asemănător lichidului lacrimal.

Prin răcire, gelurile de metilceluloză devin mai limpezi, de aceea se recomandă menţinerea la 0° cel puţin 6 ore (269) sau o zi (101).

A. Keresztes (293) arată că pentru îmbibare este necesară, la temperatura camerei, o perioadă de mai multe zile. P. Frauch (276) recomandă menţinerea 1—2 zile la 15 pînă la 20°, cînd se poate realiza un gel foarte slab opalescent, în timp ce prin prelucrare cu apă de la gheaţă sau menţinut la 4°, gelul este tulbure şi nu se pretează la prelucrarea soluţiilor pentru lentile de contact.

Scanned with OKEN Scanner

J. Stawitz (294) arată că după o completă congelare, coloidul nu este degradat.

În ceea ce priveşte indicele de refracţie, cel mai bine se pretează metilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza şi alcoolul polivinilic.

Indicele de refracţie a soluţiei de metilceluloză 2% este 1,336 (faţă de cel al apei 1,333 la 20°) şi cel al lacrimilor 1,336—8, după A. V. Rötth (295). Soluţia de hidroxipropilmetilceluloză 0,5% are indicele de refracţie 1,337, iar soluţia 4% de alcool polivinilic are indicele de refracţie 1,3385 (296).

O altă condiţie care se impune la colirele vîscoase este compatibilitatea agentului de viscozitate cu componentele active şi cu conservanţii.

Metilceluloza este compatibilă cu majoritatea substanţelor prescrise în soluţii oftalmice, cum sînt : sulfatul de atropină 1%, fluoresceina sodică 1%, clorhidratul de procaină 1% şi sulfatul de zinc 1% (297), precum şi cu dibucaina 1%, bromhidratul de homatropină 2%, sulfatul de cupru 1%, clorhidratul de procaină 2%, sulfatul de atropină 2%, clorhidratul de tetracaină 1%, sulfatul de zinc pînă la 10% (298). Acelaşi autor arată că apar precipitate în prezenţa rezorcinei 5%, a taninului 5% şi a azotatului de argint 2%, iar G. A. Bergy (299) atrage atenţia asupra absorbţiei sulfatului de dibutolină şi a tetracainei.

Metilceluloza este compatibilă cu alcoolul benzilic, clorbutanolul $5^0/_{00}$, alcoolul fenietilic (300), cu etilmercuritiosalicilatul de sodiu $1^0/_{00}$ (301), cu clorura de benzalconiu (302, 287), cu azotatul fenilmercuric $0{,}1^0/_{00}$ (303).

W. Swallow şi T. Whittet (303) arată că metilceluloza este incompatibilă cu azotatul fenilmercuric $1^0/_{00}$ şi cu clorocrezolul $4^0/_{00}$, cu care se produc precipitate. Aceiaşi autori consideră că metilceluloza este compatibilă cu fenolul 5%, în timp ce Goldstein (298) arată că apare precipitat, iar Eide—Jürgensen (304) atrage atenţia asupra formării de complecşi atît cu fenolul, cît şi cu Nipaginul, Nipasolul şi clorura de cetilpiridiniu. Ultimii trei conservanţi sînt consideraţi că formează complecşi cu metilceluloza şi de către alţi autori : P. P. Deluca (302), E. Ullman (301), precum şi de W. J. Tillman şi R. Kuramoto (305), G. M. Miyawaki, N. K. Patel şi H. B. Kostenbauder (306).

După E. Ullmann (301) şi acetatul fenilmercuric duce la precipitare cu metilceluloza.

5. Filtrarea soluţiilor oftalmice

O condiţie ce trebuie respectată la prepararea soluţiilor oftalmice este ca acestea să fie limpezi.

Această operaţie prezintă însă oarecare dificultăţi, întrucît în majoritatea cazurilor este vorba de filtrarea în cantităţi mici de lichid.

J. Kysela şi F. Hazek (307) propun pentru evitarea pierderilor care survin la filtrare să se prepare colirul cu jumătate din cantitatea de apă prescrisă şi după filtrare să se spele vasul şi filtrul cu apă completînd la volumul prescris.

Scanned with OKEN Scanner

Completarea cu apă la volum după filtrare este recomandată şi de J. A.Chait (308).

F.Mohrschulz (309) propune pentru filtrare dispozitivul din figura de mai jos, care funcţionează prin presiune pozitivă realizată cu ajutorul unei pere de cauciuc.

Un dispozitiv foarte util pentru filtrări bacteriale de mici cantităţi de soluţii îl constituie filtrul Swinny (Millipore), care este o adaptare a filtrului Seitz la seringile obişnuite. Dispozitivul conţine o placă de azbest prinsă într-o ramă ce poate fi ataşată la o seringă Leur. Soluţia este trasă în seringă, după aceea se ataşează dispozitivul şi prin presarea pistonului fluidul este forţat să treacă prin discul de azbest. Lichidul filtrat este prins în flaconul de expediţie sterilizat.

Capacitatea de separare a microorganismelor variază în funcţie de poprozitatea discurilor filtrante, care este notată astfel :

— HA 0,45 μ pentru suport Swinnex-25 SX HA 025 OS ;
OS.
— GS 0,22 μ pentru suport Swinnex-25 SX GS 025 OS;
OS.

F. R. VIII nu prevede obligativitatea filtrării soluţiilor oftalmice, dacă preparatul obţinut este limpede. Filtrarea picăturilor pentru ochi ridică numeroase probleme, datorită cantităţilor mici de lichid. De fapt, ori de cîte ori se foloseşte apă filtrată şi substanţe corespunzătoare, se obţin soluţii limpezi.

6. Sterilizarea soluţiilor oftalmice

O condiţie indispensabilă impusă soluţiilor oftalmice este sterilitatea.

Ea poate fi realizată prin mai multe procedee, cel mai sigur fiind *sterilizarea prin căldură.* Acest procedeu se aplică numai la soluţiile oftalmice preparate într-o singură doză.

În cele mai multe cazuri, sterilitatea este asigurată cu ajutorul conservanţilor. Acest procedeu se aplică la prepararea soluţiilor oftalmice în doze multiple, iar eventualitatea contaminării prin administrări repetate este înlăturată prin *adăugarea de agenţi antimicrobieni.*

Toate farmacopeele noi prevăd ca medicamentele oftalmice să fie sterile. Această prevedere s-a impus datorită suprainfecţiilor cauzate de aceste preparate.

Numeroase anchete au căutat să arate urmările pe care le pot avea administrarea de soluţii oftalmice nesterilizate şi, după cum s-a mai arătat, rolul izotonizării şi al pH-ului pentru toleranţa locală a preparatelor.

Interesantă din acest punct de vedere este ancheta efectuată de R. H.Schleif şi C. C.Rabe (232) printre medicii oftalmologi din America.

Din această anchetă reiese că din 100 de oftalmologi, 32% consideră necesară prezenţa conservanţilor, iar 47% consideră necesară prezenţa conservanţilor numai la anumite soluţii.

Precum se observă din această anchetă, nu toţi medicii consideră indispensabilă sterilizarea soluţiilor oftalmice. O serie de cercetări arată

Scanned with OKEN Scanner

totuşi necesitatea sterilizării, atrăgînd atenţia în mod deosebit asupra cazurilor în care soluţia oftalmică este destinată ochiului traumatizat accidental sau ca urmare a actului chirurgical.

Mai trebuie să se ţină seama şi de faptul că corneea şi ţesuturile care mărginesc camera anterioară sînt lipsite de apărarea normală a organismului datorită slabei irigaţii oculare.

Unii autori (250) sînt de părere ca la prepararea soluţiilor oftalmice să se ţină seama dacă sînt destinate ochiului lezat sau intact, preparîndu-se în primul caz doze unitare sterilizate la autoclav ca şi soluţiile injectabile, fără adaos de conservant, iar în al doilea caz să se prepare doze multiple, sterilizate la autoclav după adăugare de conservant.

De asemenea s-a observat în soluţiile oftalmice nesterilizate prezenţa diferitelor microorganisme.

Cel mai periculos este *Pseudomonas aeruginosa* (*Bacillus pyocyaneus*), deoarece în afară de toxine, el secretă şi substanţe bacteriostatice care debarasează mediul de alte microorganisme, permiţîndu-i o dezvoltare fără rivalitate.

În afară de *Pseudomonas aeruginosa*, în soluţiile oftalmice s-au mai găsit şi alţi germeni ca : *Hemophylus conjunctivitidis*, *Neisseria gonorheae*, *Neisseria meningitidis*, *Micrococcus pyogenes var. aureus*, *Escherichia coli*, *Hemophylus influenzae*, *Kllebsiella pneumoniae*, *Moraxella lacunata*, specii de *Streptococcus*, *Proteus*, *Diplococcus*.

Însuşi *Bacilus subtiiis* poate da naştere la abcese oculare grave.

Între ciuperci sînt semnalate *Aspergillus fumigatus*, patogen pentru ochi. Dar chiar şi ciupercile nepatogene sînt importante, căci pot invada şi altera o soluţie oftalmică.

Varietatea germenilor în soluţiile oftalmice infectate a fost descrisă de J. K.Dale, M. A.Nook, A. R.Barbiers (310); F. Rintelen (311); F. H. Theodore (312); S.Riegelman, D. G. Vaughan (241); G.Richter (313).

M.Klein, E. G.Millwood, W. W.Walther (314) sesizează prezenţa de *Pseudomonas* în soluţii oftalmice cu fluoresceină sodică, ezerină şi penicilină. Citează, de asemenea, 4 cazuri de infecţii cu colibacili şi *Streptococcus viridans*, datorite soluţiei oftalmice cu tanalbină

A.Mirimanoff şi P. A.Cuttat (315) arată că multe soluţii oftalmice, adeseori acelea izotonizate şi stabilizate, constituie medii de cultură propice dezvoltării bacteriilor şi a mucegaiurilor. Aceşti autori, ca şi alţii (316) atrag atenţia asupra pipetelor cu surse de contaminare a soluţiilor oftalmice.

Soluţiile oftalmice pot fi infectate şi cu virusuri (*Herpes simplex*, *Vaccinia* şi *Molluscum contagiosum*) care nu sînt distruşi de agenţii antimicrobieni existenţi şi necesită sterilizare.

Dezvoltarea microorganismelor nu este jenată de prezenţa unor substanţe active curent utilizate în soluţii oftalmice; astfel s-au găsit contaminate cu *Pseudomonas aeruginosa* soluţii oftalmice cu atropină, cocaină, cortizon, dionină, ezerină, fluoresceină, pilocarpină, sulfamide etc.

J. K.Dale şi colab. (310), într-o anchetă privind suprainfecţiile cauzate de prezenţa microorganismelor din soluţii oftalmice, semnalează 9 cazuri de ulcere ale corneei infectate (cauzate de soluţii oftalmice cu fluoresceină, fizostigmină, penicilină), 4 cazuri de endoftalmii (soluţii

Scanned with OKEN Scanner

oftalmice cu protargol, 6 cazuri de cheratită (soluţii oftalmice cu sulfamidă şi fluoresceină), 1 caz de conjunctivită, 7 cazuri de pierderea ochiului (soluţii oftalmice cu fluoresceină şi protargol, infectate cu *Pseudomonas aeruginosa*).

Sursa de infecţie a soluţiilor oftalmice s-a găsit în majoritatea cazurilor a fi apa distilată, de aceea se recomandă conservarea acesteia în condiţii care să evite infectarea ei.

Deşi dezvoltarea microorganismelor este favorizată de prezenţa apei în medicamentul oftalmic, totuşi se semnalează numeroase cazuri de unguente oftalmice nesterile. Wyk van der şi A. E.Granston (317) au găsit din 28 de tuburi cu unguente oftalmice cu antibiotice, 17 infectate.

H.Welch (280) arată că la unguentele cu sulfamide au fost găsite 10% nesterile, iar F. W.Bowman şi S. Holdowsky (318) au găsit de asemenea 10% tuburi cu unguente oftalmice cu antibiotice contaminate.

Din cele arătate rezultă clar necesitatea sterilizării medicamentelor oftalmice şi în special a soluţiilor apoase.

Menţionăm faptul că în cele mai multe cazuri, pătrunderea la suprafaţa globului ocular şi a organelor anexă a cîtorva picături de apă nesterilizată, ca şi a prafului, fapt curent, nu duce după sine la infectarea ochiului. Apar surprinzătoare cazurile citate în care soluţii oftalmice (chiar soluţia de protargol) să cauzeze infecţii.

Acest fenomen îşi găseşte explicaţia, deoarece soluţia oftalmică nu se aplică pe ochiul sănătos decît în cazuri speciale (diagnostic, control de fund de ochi, lentile de contact). În mod obişnuit, ochiul supus tratamentului este iritat sau lezat. În aceste situaţii, epiteliul cornean, barieră destul de activă pătrunderii microorganismelor, nu mai prezintă integritatea ochiului sănătos şi permite trecerea microorganismelor în stroma corneană. Cum în stromă predomină substanţe albuminoide, microorganismele găsesc un substrat prielnic dezvoltării.

În lichidul lacrimal se află o substanţă — lizozima — cu rol de apărare împotriva microorganismelor. Această enzimă lipseşte în globul ocular.

Există o serie de substanţe care inhibează activitatea lizozimei, cum sînt multe substanţe tensioactive, sărurile de metale grele, de zinc, sulfamidele solubile, heparina etc. De aici rezultă că ochiul tratat cu soluţii oftalmice cu substanţe inhibitoare de lizozimă este lipsit de apărarea naturală şi dacă soluţia oftalmică este infectată, microorganismele pot pătrunde în ochi nestingherite şi cauza infecţii.

Majoritatea soluţiilor oftalmice conţin substanţe acide sau alcaline, în concentraţii hipo sau hipertonice care irită chiar ochiul sănătos şi influenţează permeabilitatea corneei.

Există substanţe (procaina) care de asemenea influenţează permeabilitatea membranelor celulare, fără a acţiona iritant.

În aceste situaţii, care sînt foarte frecvente, pot surveni infectări dacă soluţia oftalmică nu a fost sterilă.

Se citează cazuri de soluţii oftalmice, conservate prin adaos de tensioactivi cationici, care au facilitat suprainfecţii. Fenomenul şi-a găsit

Scanned with OKEN Scanner

următoarea explicaţie : substanţele tensioactive la aplicări repetate influenţează ţesutul cornean, care capătă prin îmbibarea cu apă o structură caracteristică asemănătoare unui gel. Prin corneea astfel modificată pot pătrunde microorganisme rezistente faţă de tensioactivul respectiv.

Se vede aşadar necesitatea asigurării sterilităţii colirelor şi importanţa cunoaşterii de către farmacist a diferitelor aspecte semnalate mai sus.

În general, se pot ivi două situaţii :

a) se prescriu soluţii oftalmice în doze destinate ochiului lezat, care se sterilizează la cald ;

b) se prescriu soluţii oftalmice multidoze la care se asociază conservant potrivit care, în anumite doze, să sterilizeze preparatul.

Pentru primul caz, sterilizarea se realizează după procedeele preconizate de *F. R. VIII*.

Sterilizarea prin adăugare de agenţi antimicrobieni

Prin agenţi antimicrobieni — denumiţi şi conservanţi — se înţeleg acele substanţe capabile să prevină dezvoltarea formelor vegetative microbiene sau să omoare microorganismele şi sporii lor.

Necesitatea adăugării unui agent antimicrobian este impusă de faptul că în majoritatea cazurilor, soluţiile oftalmice fiind prelucrate în doze multiple, prin administrare repetată, sînt expuse contaminării. La alegerea unui conservant va trebui să se ţină seamă de următoarele condiţii :

— să fie compatibil cu substanţele din formula soluţiei oftalmice ;

— să fie stabil chimic la pH-ul soluţiei oftalmice;

— să fie bactericid şi fungicid ;

— acţiunea să se instaleze rapid, cel mult într-o oră ;

— să acţioneze în diluţii cît mai mari ;

— să nu irite corneea la aplicaţii repetate, să nu producă modificări epiteliale şi să nu dea tulburări de sensibilizare.

Pînă în prezent nu există un agent antimicrobian ideal care să dea satisfacţie în toate cazurile, de aceea la alegerea acestuia se va ţine seama de fiecare caz în parte.

Cei mai utilizaţi agenţi antimicrobieni pentru conservarea soluţiilor oftalmice pot fi grupaţi în următoarele categorii :

1. Derivaţi mercuriali organici

Între conservanţi un loc important îl ocupă derivaţii organici mercuriali, dintre care pentru conservarea soluţiilor oftalmice se pretează următorii :

Scanned with OKEN Scanner

Azotatul fenilmercuric

Sinonime : Phemernite, Phenmerzylnitrate, Merphenylnitrate. Este o pulbere albă, cristalină ; p.t. = 175 — 185°, slab solubilă în apă în prezenţa acidului nitric şi a hidroxizilor alcalini.

Soluţia apoasă 0,02% saturată este acidă la turnesol şi neutră la verde de bromcrezol.

Pentru conservarea soluţiilor oftalmice este folosit în concentraţie de 1 : 100 000 — 1 : 25 000 fiind mai bine suportat de ochi, dar acţiunea sa antibacteriană este lentă (de exemplu, *Pseudomonas* supravieţuieşte într-o soluţie 1 : 25 000 mai mult de o săptămînă).

A. Mirimanoff şi P. Cuttat (315) consideră că azotatul fenilmercuric este slab bactericid, fiind necesară o concentraţie de 1 : 10 000, iar R. A. Anderson şi B. H.Stock (319) îl consideră nesatisfăcător chiar în concentraţii 1 : 10 000 pentru a distruge stafilococul auriu şi *Pseudomonas*.

Alţi autori îl recomandă pentru conservarea soluţiilor-tampon şi a soluţiilor oftalmice (255, 320). Nu este fungicid.

W. B.Hugo, J. H. S. Foster (321) şi S. Riegelman, D. G. Vaughan (250) arată că derivaţii mercuriali sînt eficace faţă de *Pseudomonas aeruginosa* (în concentraţii de 0,00125 — 0,0025), dar prezintă în timp slabe precipitate. Azotatul fenilmercuric este indicat ca înlocuitor al clorurii de benzalconiu, în cazurile în care există incompatibilităţi pentru aceasta (azotaţi, salicilaţi), precum şi la colirul cu fluoresceină sodică, avîndu-se grijă ca soluţia să se tamponeze la pH 6 ; pH-ul optim al activităţii sale este 3 — 4 (230), peste pH = 3 azotatul fenilmercuric se află parţial sub formă de hidroxid fenilmercuric slab disociat (pKb = 10), fapt care explică compatibilitatea ionului fenilmercuric cu anionii salicilat şi nitrat. Este incompatibil cu ionii halogenaţi, deoarece produsul de solubilitate a halogenurii fenilmercurice este foarte mic (322).

Unii autori preferă să înlocuiască salicilatul de ezerină şi azotatul de pilocarpină cu clorhidraţii respectivi pentru a evita incompatibilitatea cu clorură de benzalconiu şi recomandă folosirea azotatului fenilmercuric numai în cazul soluţiei oftalmice de fluoresceină sodică activă datorită anionului.

Asupra oportunităţii folosirii în acest caz a azotatului fenilmercuric, părerile sînt împărţite. Se arată, de exemplu, că azotatul fenilmercuric este un bactericid prea slab, avînd după unii autori tendinţa să se cupleze cu fluoresceină sodică (322). Ţinînd seama şi de faptul că fluoresceina sodică este utilizată pentru diagnosticul leziunilor oculare, este preferabil şi recomandabil ca fluoresceina sodică să fie sterilizată prin autoclavare, condiţionată în doze unitare.

Hind şi Szekely (254) dau un tabel cu incompatibilităţi ale azotatului fenilmercuric cu medicamentele oftalmice (tabelul LI).

În concentraţie bactericidă este incompatibil cu bromhidratul de scopolamină, iodura de potasiu, iodura de sodiu (precipitate). În aceste soluţii oftalmice se recomandă utilizarea desogenului în concentraţie de 1 : 200 000.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LI

Compatibilităţile şi incompatibilităţile azotatului fenilmercuric cu medicamente oftalmice

Compatibile *		*Incompatibile* **
Cocaină	Atropină	Fluoresceină sodică
Dionină	Efedrină	Sulfizoxazol dietanolamin
Fenacaină	Eucatropină	
Meticaină	Homatropină	Sulfacetamidă sodică
Nupercaină	Pilocarpină	Sulfadiazin sodic
Optochin	Procaină	Sulfatiazol sodic
Pontocain	Sintropan	Sulfat de zinc

* Compatibile cînd sînt preparate în tampon de fosfat pH 5 conţinînd 2% acid boric şi 1: 25 000 azotat fenilmercuric, apă distilată.

** Totuşi compatibile cînd sînt preparate în tampon de fosfat pH 6,8 confinînd fosfat acid de sodiu anhidru 4 g, fosfat disodic anhidru 4,73 g, clorură de benzalconiu 1 :10 000, clorură de sodiu 4,3 g, apă distilată la 1 000 ml.

Boratul fenilmercuric

Sinonime: Merfen, Mercasept, Famosept amestecat obişnuit cu hidroxid fenilmercuric.

Pulbere microcristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, cu gust astringent; p.t. = 175 — 180°.

Este greu solubil în apă, puţin solubil în alcool şi glicerină; soluţia apoasă are reacţie neutră sau slab acidă (*F. R. VIII*, p.530).

F. R. VIII oficializează atît substanţa, cît şi o soluţie 0,2% în apă, precum şi „Dizolvantul pentru soluţii oftalmice" în care este prevăzut în concentraţia de 1 : 50 000 (0,002 g%).

Boratul fenilmercuric a fost propus de A. Fehr (323). Se întrebuinţează în concentraţie de 1 : 20 000—1 : 100 000.

Etilmercurtiosalicilatul de sodiu

Sinonime: Thimerosal, Mertiolat de sodiu, Thiomersal, Merzonin, Mertorgan, Merfamin, Merseptil, Tiomersalat.

A fost propus de Powell şi Jamieson (324). Pulbere uşoară, colorată în crem, cu miros slab. Solubilă în 1 p. apă (soluţia 1% în apă are pH 6,5), în 8 p. alcool, foarte puţin solubilă în eter, benzen, stabilă la aer, dar nu şi la lumina solară. Se întrebuinţează în concentraţii de 1 : 50 000 — 1: 20 000. În concentraţii de 1 : 50 000 acţionează bacteriostatic. Uneori este asociat cu fenol 0,25% (325) pentru conservarea produselor biologice.

Activitatea sa germicidă scade proporţional cu pH-ul (326). Este indicat pentru soluţiile oftalmice cu sulfamide, fluoresceină, ezerină, metilceluloză (314).

Este recomandat în concentraţie de 0,001% pentru conservarea soluţiilor oftalmice (321) şi a lacrimilor artificiale (prelucrate cu 1,4% alcool polivinilic în soluţie izotonică de clorură de sodiu (327).

Scanned with OKEN Scanner

K. Kahemi şi M. Sesaki (328) arată că timerosalul este mai activ decît nipaderivaţii, clorura de benzalconiu, clorura de benzetoniu şi dehidroacetatul de sodiu.

Incompatibil ca şi ceilalţi derivaţi mercuriali cu iodurile, azotaţii, acizii halogenaţi, sulfaţii, substanţele reducătoare, taninul, clorura mercurică, succinimida mercurică, azotatul de argint (precipitat gălbui).

Obiecţia principală adusă acestor produşi este faptul că unii (Timerosal, Nitromersol) sînt solubili şi stabili numai în soluţii alcaline, ceea ce limitează cîmpul lor de utilizare. O folosire prelungită poate duce la stări alergice.

Compuşii organici mercuriali se întrebuinţează în concentraţii de 1 : 50 000 — 1 : 20 000, cînd au o acţiune inhibantă a creşterii bacteriilor (329) fără a omorî sau slăbi sporii. Acţiunea lor, dependent de concentraţie. este iniţial bacteriostatică, dar în timp acţionează ca o otravă a protoplasmei. F. Grumbach (330) arată că acţiunea bacteriostatică este legată de blocarea catalazei, germenii gram-pozitivi fiind mai sensibili.

P. Ionescu-Stoian şi colab. (331, 332), verificînd soluţiile oftalmice oficializate de F. R. VIII şi unele soluţii oftalmice magistrale în ceea ce priveşte conservantul potrivit şi concentraţia necesară spre a se obţine sterilizarea lor în interval de o oră de la preparare, ajunge la concluzia că în toate cazurile studiate, boratul fenilmercuric a dat rezultate satisfăcătore în concentraţie de 1 : 100 000 — 1: 200 000.

Soluţiile oftalmice de azotat de argint 1%, de protargol 0,40% şi soluţia oftalmică de iodură de sodiu şi iodură de potasiu āā 0,50 g, clorura de calciu 0,25 g şi soluţia riboflavină 10 ml posedă capacitate sterilizantă fără adaos de conservanţi, în timp ce toate celelalte soluţii nu au fost protejate faţă de fungi chiar cînd conţineau 0,05% p-hidroxibenzoat de metil.

În baza acestor studii se recomandă adăugarea de borat fenilmercuric în concentraţie de 1 : 100 000 la soluţiile oftalmice cu acid boric, rezorcinol, sulfacetamidă sodică, sulfat de zinc, sulfat de atropină, cloramfenicol, clorhidrat de clortetraciclină, salicilat de fizostigmină, azotat de pilocarpină, precum şi la solventul pentru soluţii oftalmice.

Rezultatele favorabile obţinute cu borat fenilmercuric la toate soluţiile oftalmice magistrale studiate au determinat pe autori să propună conservarea soluţiilor oftalmice de riboflavină şi acid boric; proteinat de argint; tiamină; ciancobalamină, clorhidrat de codeină; pilocarpină; sulfat de zinc; clorhidrat de codeină şi clorhidrat de procaină; rezorcinol; clorhidrat de procaină; acid boric şi sulfacetamidă sodică; clorhidrat de adrenalină; clorhidrat de efedrină şi acid boric; sulfat de neomicină; clorură de sodiu şi borat de sodiu; clorhidrat de tiamină şi nicotinamidă; clorhidrat de etilmorfină şi clorhidrat de tiamină; clorhidrat de etilmorfină şi acid ascorbic; clorhidrat de tetraciclină; clorură de sodiu şi borat de sodiu, prin adăugarea de 1 : 100 000 borat fenilmercuric.

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolul feniletilic

Este un lichid incolor, cu miros de trandafir şi gust arzător. D = 1,017 — 1,020. Indice de refracţie la 20° = 1.5310 — 1.5330. Se solidifică la — 27°. Este foarte solubil în alcool, uleiuri fixe, glicerină şi propilenglicol. În apă se dizolvă în proporţie 1 : 50.

Alcoolul feniletilic nu este un agent bacteriostatic activ (333, 334), de aceea este necesară o concentraţie relativ ridicată (0,50 — 0,60 %) sau asocierea cu clorbutanol în proporţie 1 : 1.

Alcoolul feniletilic prezintă unele incompatibilităţi, dînd slabe precipitate cu azotatul de argint şi clorura mercurică (335).

Triclorizobutilalcool

Sinonime : Clorbutanol, Cloreton, Clorbutol.

A fost propus de C. Luhr şi M. Gutschmidt (336). Este unul dintre cei mai satisfăcători conservanţi pentru soluţiile oftalmice, fiind un bun inhibant al microorganismelor gram-pozitive şi gram-negative, respectiv şi al *Pseudomonas aeruginosa*, avînd acţiune şi în mediu uleios (fapt care face să fie utilizat şi în soluţiile oftalmice uleioase în proporţie de 3 %).

L. Gershenfeld (337) arată că în concentraţii de peste 0,25 %, clorbutanolul este bacteriostatic faţă de *Escherichia coli*, *Staphilococcus aureus* şi unii bacili gram-negativi.

C. A.Lawrence (334) arată că în concentraţia de 0,5 % este slab bactericid şi faţă de *Pseudomonas* şi *Proteus*, în timp ce M. Klein, E. G. Millwool şi W. W.Walther (314) îl descriu ca foarte activ faţă de *Pseudomonas*.

Nu este iritant pentru ochi, chiar cînd este introdus în camera anterioară a ochiului. Acestor avantaje li se opun unele inconveniente, ca :

— incompatibilitatea cu azotatul de argint, luminalul sodic şi cu sulfamidele sodice (335) ;

— sensibilitatea la încălzire cînd produsul hidrolizează (3,5 % la o încălzire timp de 10 minute la 121°), cu cedare de acid clorhidric cînd pH-ul scade la aproximativ 2, iar după autoclavare activitatea antimicrobiană scade (337). Acelaşi lucru îl relatează şi M. Klein şi colab. (314) ;

— instabilitatea în mediu alcalin ;

— acţiunea inhibantă asupra respiraţiei corneene (338).

Clorbutanolul prezintă o slabă solubilitate în apă, totuşi, soluţia 0,5 % se poate obţine fără încălzire, prin agitare prelungită.

Degradarea hidrolitică a clorbutanolului a fost studiată atît în scopul precizării pH-ului optim de stabilitate, temperaturii la care se poate încălzi, pierderii activităţii microbicide, stabilirii produşilor de degradare, cît şi în scopul influenţei acestora asupra toleranţei produsului (339).

Astfel, durata de înjumătăţire la 25° şi la pH 3 este de 90 de ani, iar la pH 7,5 de numai 15 zile. Descompunerea la 115° (30 de minute) la pH 5 este de 13 %, iar la pH 6 de 58 %. Produşii de degradare sînt acetona,

Scanned with OKEN Scanner

CO, H^+ şi Cl^- şi urme de acid α -hidroxiizobutiric. Clorbutanolul este aşadar stabil la pH 3 — 6, evitîndu-se încălzirea (339).

Apariţia acidului clorhidric şi a α -hidroxiizobutiric modifică pH-ul, putînd crea un mediu nefavorabil stabilităţii soluţiei oftalmice şi este cauza senzaţiei de usturime în ochi.

Alcoolul benzilic a fost recomandat în concentraţie de 0,9% pentru conservarea soluţiilor oftalmice cu corticosteroizi.

3. *Fenoli*

Între aceşti derivaţi s-au dovedit utili ca bactericizi, în special pentru soluţiile uleioase, faţă de organismele gram-pozitive şi gram-negative şi neiritanţi pentru ochiul intact, următorii compuşi :

p-Clormetacresol. Diatezol solubil în 250 p. apă utilizat în concentraţii de 0,03 — 0,05%.

p-Clormetaxilenol. Este un derivat clorurat al dimetiloxibenzolului. Însuşi xilenolul este activ contra *B. coli* şi a stafilococilor, dar derivaţii halogenaţi sînt mult mai activi. Izomeria influenţează foarte mult activitatea, astfel din cei 6 izomeri ai dimetiloxibenzolului, derivaţii cloruraţi ai izomerilor 1.2.3 ; 1.3.5 ; 1.4.2 sînt de 50 — 70 de ori mai activi ca fenolul, în timp ce ceilalţi izomeri doar de 15 — 20 de ori (340).

Sulfatul neutru de ortooxichinoleină, un bun antiseptic, dar prea acid (soluţia 1% are pH 3,9).

4. *Acizi*

În oftalmologie se utilizează curent *acidul boric* (H_3BO_3).

În soluţii 1 — 4%, el este slab bactericid şi inhibează dezvoltarea microbilor prin blocarea grupelor polihidroxilice, acţionînd asupra vitaminei B_6 (vitamină de dezvoltare a bacteriilor).

Soluţia 1,9% este izoosmotică cu lichidul lacrimal şi are pH 4,7, de aceea a fost propusă pe Hind şi Goyan (257) ca soluţie de bază pentru colire.

Acidul boric nu duce la soluţii izotonice, datorită proprietăţii sale de a trece prin membranele semipermeabile.

5. *Esteri ai acidului p-hidroxibenzoic*

Sînt cunoscuţi sub numele de parabeni sau nipaderivaţi. Ei au formula generală C_6H_4—OH (1)—COO—R(4), în care R poate fi metil, etil, propil, butil, benzil.

Parahidroxibenzoat de metil

Sinonime : Nipagin M, Solbrol M, Metil parasept.

Ace sau pulbere albă, cristalină, aproape inodoră, fără gust, dar produce o uşoară senzaţie de căldură în gură şi pe limbă, urmată de amorţire locală ; p.t. = 125 — 129°. Este solubilă în 500 p. apă, 3,5 p. alcool,

în 20 p. apă la fierbere, în soluţii de hidroxizi alcalini. Soluţia apoasă are reacţie slab acidă sau neutră. Este utilizat în concentraţii de 0,10—0,20%, fiind activ faţă de *Pseudomonas aeruginosa*. S. R.Kohn şi colab. (341) au verificat activitatea sa pe 13 tulpini de *Pseudomonas*. N. Hisaschi şi K. Ioshia (342) îl recomandă pentru conservarea soluţiilor oftalmice de penicilină. Activitatea sa maximă se manifestă la pH sub 6 (343). Această acţiune se manifestă îndeosebi asupra fungilor şi a bacteriilor gram-pozitive (344) şi mai puţin asupra germenilor gram-negativi.

Pentru conservarea soluţiilor oftalmice împotriva microorganismelor cu *Pseudomonas aeruginosa* este necesară o concentraţie de cel puţin 0,08% (345), care este în acelaşi timp bine suportată de ochi. Această concentraţie însă este numai bacteriostatică şi nu garantează sterilizarea soluţiei oftalmice. H. Meyer (346) semnalează existenţa microorganismelor în *Mixtura solvens* care conţine şi nipagin P. M. Klein (314), găsind multe soluţii oftalmice infectate, îndeosebi în spitale, recomandă ca toate aceste soluţii să conţină un bactericid, iar cele pentru uz individual să conţină un bacteriostatic, considerînd că amestecul nipagin M cu nipagin P (Nipasept) în concentraţie 0,1% este suficient. J. H. S. Foster (347) însă, arată că pentru a realiza sterilizarea unei soluţii oftalmice în 30 de minute, este necesar 0,20% Nipasept care însă este prea iritant pentru mucoasa oculară. O. G.Clausen (348), studiind toleranţa mucoasei oculare faţă de nipagin, a constatat că soluţiile apoase la pH 7,2 şi izotonice nu prezintă iritaţii la această concentraţie de nipagin. Deoarece amestecul de ester metilic şi propilic s-a dovedit mai activ (la aceeaşi concentraţie) decît fiecare ester în parte, s-au propus diferite asemenea amestecuri: nipagin; nipasol (0,0229 : 0,0114; 0,60 : 0,03; 0,063 : 0,023; 0,18 : 0,02), ultimul fiind considerat ca cel mai superior (349).

Nipaginul M şi P sînt compatibili cu halogenurile, antibioticele şi majoritatea medicamentelor. În prezenţa unor tensioactivi (polisorbaţi), nipaesterii acţionează mai slab sau nu mai acţionează faţă de majoritatea microorganismelor (350, 351). Nipaginul M şi P interacţionează şi cu excipienţii macromoleculari, cum sînt metilceluloza, nu însă şi cu carboximetilceluloza sau tragacanta (306), de aceea în soluţiile pentru lentile de contact sau în soluţiile oftalmice vîscoase (care conţin metilceluloză) este preferabil să se utilizeze alt conservant, deoarece mărirea concentraţiei nipaginului duce la soluţii iritante. A. Baker (352) propune o asociere de nipagin M în concentraţie redusă neiritant cu azotat fenilmercuric (0,004%) care la asemenea diluţie nu ar mai prezenta incompatibilităţi. Acest amestec ar asigura în cel mult 3 ore sterilitatea soluţiilor.

Parahidroxibenzoatul de etil

Sinonime: Nipagin A, Etilparasept, Etilparaben, Solbrol A. Pulbere cristalină incoloră sau albă, aproape inodoră; p.t. = 113°; solubilă în 1 300 p. apă la rece, în 600 p. apă la 25°, în 120 p. apă la 80° şi 1,5 p. alcool. A fost recomandat pentru conservarea soluţiilor oftalmice faţă de *Pseudomonas aeruginosa* în concentraţie de 1 : 250, fiind unul dintre cei mai activi esteri ai acidului p-hidroxibenzoic (353).

Scanned with OKEN Scanner

În concentraţie de 0,1% în mediu de 0,1—0,5% citrat de sodiu este recomandat pentru conservarea soluţiilor oftalmice cu penicilină (354).

Parahidroxibenzoatul de propil

Sinonime: Propilparasept, Nipasol, Solbrol P.

Pulbere cristalină, albă, inodoră, insipidă; p.t. = 95—98°; foarte puţin solubilă în apă. Se utilizează în amestec cu nipagin M sau nipagin A, în concentraţie de 0,05% pentru preparatele apoase. Aceste amestecuri poartă diferite denumiri: Nipacombin, Nipasept, Nipasteril, Parasept, Butex, Nip—Nip etc.

Din datele prezentate, precum şi din alte studii mai vechi (355, 356, 357) reiese că aceste produse sînt active în concentraţii relativ mari, care nu pot fi realizate decît în mediu alcalin (353), ele fiind slab solubile (0,1—0,2). Acest fapt face ca soluţiile alcaline să fie iritante pentru ochi. Soluţiile cu pH slab acid sînt bine tolerate.

Avînd o acţiune mai mult antifungică decît bacteriostatică şi de intensitate diferită, pentru a se asigura eficacitatea conservării, se recomandă folosirea lor în amestec (358).

Cea mai potrivită proporţie este nipagin 65 : nipasol 35. C. Arrigoni, R. Tozer şi S. Fischer (359) propun ca vehicul pentru soluţiile oftalmice:

Nipagin M	0,26 g
Nipasol	0,14 g
Apă distilată la	1 000 ml

pe care Scoville (360) o consideră prea diluată şi arată că proporţiile 0,15 Nipagin : 0,03 Nipasol la 100 ml soluţie sînt mai potrivite.

La prepararea soluţiilor se va utiliza apa în fierbere, la care se adaugă nipaderivaţii şi se continuă fierberea încă 5 minute (important!) (357).

Amestecul de nipaderivaţi prezintă unele incompatibilităţi, dînd precipitate cu clorura mercurică, luminalul sodic şi sulfamidele (335).

P. Ionescu-Stoian şi colab. (332), verificînd capacitatea de conservare a nipaginului M în soluţii oftalmice, constată că acţiunea sa faţă de stafilococul auriu nu se instalează în decurs de o oră şi că nu este conservantul potrivit pentru soluţiile oftalmice de rezorcină 1%, sulfacetamidă sodică 10% şi cloramfenicol 0,5%.

6. *Derivaţi de amoniu cuaternar*

Pentru conservarea soluţiilor oftalmice sînt utilizaţi următorii derivaţi de amoniu cuaternar:

Clorura de benzalconiu

Zephiran, Zephirol, $C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R\ Cl$
în care: $R=C_8H_{17}-C_{18}H_{37}$, cel mai des radicalul lauril $(CH_2)_{10}-CH_3$.

Acest produs, propus de G. Domagk (361), prezintă caracteristic catena lungă alkilică (R) încărcată pozitiv (ceea ce îl deosebeşte de săpu-

nurile obişnuite, pentru care motiv aceste săpunuri au fost denumite în Germania „invertseifen"; în S.U.A. sînt denumiţi „detergenţi cationici" (362, 363).

În timp ce săpunurile anionice inhibează asimilaţia la bacteriile gram-pozitive, săpunurile inverse acţionează imediat şi ireversibil, inhibînd respiraţia de oxigen şi la bacteriile gram-pozitive şi chiar în diluţii foarte mari.

K. H. Schmidt (364) arată şi o acţiune precipitantă asupra albuminelor şi prin aceasta o influenţă asupra permeabilităţii membranelor celulare.

Clorura de benzalconiu nu omoară sporii nici în concentraţia 1 : 5(365).

O obiecţie adusă folosirii în soluţiile oftalmice a clorurii de benzalconiu este faptul că acţiunea sa este influenţată de pH-ul mediului, de prezenţa unor compuşi şi chiar a microogranismelor omorîte, pe suprafaţa cărora se adsoarbe micşorîndu-şi activitatea.

Adsorbţia are loc şi pe suprafaţa sticlei recipientului, mai ales în zonele aspre, poroase, pe vată etc. (366).

Gama de întrebuinţări a clorurii de benzalconiu este limitată de unele incompatibilităţi, între care se semnalează: sulfatiazolul sodic, acidul boric, fluoresceina sodică, nitratul de argint, azotatul de pilocarpină (nu şi clorhidratul), protargolul, sistemele-tampon cu carbonaţi, salicilatul de ezerină şi salicilaţii etc.

Se atrage atenţia asupra faptului că clorura de benzalconiu se adsoarbe pe metilceluloză cînd acţiunea sa antimicrobiană este scăzută.

În ceea ce priveşte acţiunea asupra ochiului, unii autori (367) o consideră iritantă, în timp ce alţi autori (368, 314) o arată inofensivă.

S. Riegelman şi D. G. Vaughan (241) arată că dacă se utilizează clorura de benzalconiu în concentraţii de 1 : 3 000 sau mai mari şi în mod repetat, proteinele corneene sînt denaturate progresiv şi pot rezulta leziuni ireversibile. Ei sînt de părere să nu fie utilizată decît la soluţiile oftalmice destinate tratamentului ochiului intact.

Datorită unor accidente semnalate cu soluţiile oftalmice conservate cu clorură de benzalconiu, există controverse şi în ceea ce priveşte activitatea antimicrobiană a acesteia faţă de *Pseudomonas aeruginosa* şi *Proteus*.

Totuşi, astăzi este cel mai utilizat agent antimicrobian (334) şi prezintă particularitatea că în prezenţa medicamentelor are o acţiune crescută.

Concentraţia cea mai frecvent utilizată este 1 :10 000.

Skolaut (369) propune pentru siguranţă concentraţia 1 :50 000, în timp ce Hind şi Goyan (40) arată că această concentraţie este bacteriostatică.

McGregor şi Elliker (370) arată că un adaos de 0,01 % edetat de sodiu măreşte acţiunea bactericidă a sărurilor de amoniu cuaternar.

Despre aplicaţiile clorurii de benzalconiu vezi şi H. Hornung (371).

Clorura de benzetoniu (Phemerol)

Este clorură de benzildildimetil/[2- (2- [p-1,1,3,3 -tetrametilbutilfenoxietoxi]-etil)-amoniu]/. Pulbere cristalină, inodoră, cu gust amar; p.t.=

+ 160—165°. Solubil în apă (soluţia 1% este slab alcalină la turnesol, alcool şi cloroform). Este utilizată în concentraţii de 1 :4 000—1 :10 000.

Clorura de cetilpiridiniu (Ceeprym, Cetazol)

Pulbere albă, foarte solubilă în apă şi alcool. Este folosită în concentraţii 1 :50 000.

Clorura de decaliniu (Efisol)

Este clorură de decametilen-bis-(4-aminochinaldină). Pulbere albă, solubilă 1‰ în apă la 20° şi 1 :30 în apă la 100°.

A fost propusă de F. Babbs şi colab. (372) şi studiată şi de A. Collier şi colab. (373). Se utilizează în concentraţie de 0,05%. În această concentraţie este activ atît faţă de bacteriile gram-pozitive, gram-negative, acido-rezistente şi penicilino-rezistente, cît şi faţă de fungi.

F. Babbs şi colab. (372) arată că clorura de decaliniu şi cetrimidul îşi potenţează reciproc acţiunea de inhibare a stafilococului auriu.

Bromura de cetiltrimetilamoniu (Cetrimide)

A fost propusă de Frith (374) ca bactericid în soluţii oftalmice, acţionînd în mediu slab alcalin, cum este lichidul lacrimal.

În tabelul LII, întocmit de Lawrence (334), sînt date incompatibilităţile sărurilor de amoniu cuaternar cu medicamentele oftalmice.

Tabelul LII

Incompatibilităţi ale sărurilor de amoniu cuaternar cu medicamentele oftalmice

Acid boric *	Ezerin (salicilat)
Fluoresceină *	Sulfadiazin sodic
Pilocarpină (azotat)	Sodiu (borat)
Salicilaţi	Glucoză (5,6%)
Argint (azotat)	Mercur (clorură)
Argint (proteinat)	Potasiu (iodură)
Sulfatiazol sodic	*p*-clormetaxilenol
Azotaţi	Alcool feniletilic

* Produsul este considerat de alţi autori compatibil (335).

C. A. Lawrence dă de asemenea şi lista medicamentelor compatibile cu sărurile de amoniu cuaternar, utilizate în oftalmologie (tabelul LIII).

7. Antibiotice

Acestei grupe aparţine *sulfatul de polimixină B*, care în concentraţii de 1 000 u./ml sterilizează foarte eficace soluţiile oftalmice, în special împotriva germenilor de *Pseudomonas aeruginosa*, fiind superior tuturor

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LIII

Compatibilităţi ale sărurilor de amoniu cuaternar cu medicamentele oftalmice

Medicamentul	Concentraţia conservantului
Tampon de acetat	1 : 5 000
Atropină (sulfat)	1 : 5 000 ; 1 : 10 000
Acid boric	1 : 5 000
Bromuri	1 : 10 000
Cocaină (clorhidrat)	1 : 5 000 ; 1 : 10 000
Cortizon	1 : 10 000
Efedrină (clorhidrat)	1 : 10 000
Adrenalină (clorhidrat)	1 : 5 000
Ezerină (sulfat)	1 : 3 000 ; 1 : 5 000
Fluoresceină sodică *	1 : 5 000 ; 1 : 10 000
Homatropină (bromhidrat)	1 : 5 000 ; 1 : 100 000
Hialuronidază	1 : 3 000
Metilceluloză	1 : 5 000 ; 1 : 50 000
Penicilină	1 : 5 000
Pilocarpină (clorhidrat)	1 : 3 000 ; 1 : 10 000
Procaină (clorhidrat)	1 : 3 000 ; 1 : 10 000
Scopolamină (bromhidrat)	1 : 5 000 ; 1 : 10 000
Zinc (sulfat)	1 : 1 000 ; 1 : 50 000

* Produsul este considerat de alţi autori incompatibil.

celorlalţi conservanţi prin faptul că omoară toate tulpinile, nu permite apariţia de tulpini rezistente şi nu dă reacţii.

Unii autori (250) sînt de părere ca Polimixina B să fie utilizată în tratamentul pseudomoniazei declarate, nu însă ca agent autosterilizant, întrucît există pe de o parte posibilitatea dezvoltării unor complicaţii care apar la folosirea antibioticelor, iar pe de altă parte există destui conservanţi cu spectru mai larg de acţiune.

★

Din indicaţiile date la fiecare agent antimicrobian şi observaţiile făcute privind activitatea, specificitatea şi incompatibilitatea, farmacistul va fi în măsură să aleagă conservantul care se pretează cel mai bine cazului în speţă.

Considerăm din acest punct de vedere ca foarte util şi tabelul propus de Lawrence (334), conţinînd conservanţii cei mai utilizaţi, în ordinea activităţii lor, singuri şi în asociere cu medicamente oftalmice (tabelul LIV).

Din experienţa noastră, boratul fenilmercuric este cel mai indicat atît datorită activităţii sale, cît şi a compatibilităţii cu majoritatea substanţelor medicamentoase.

De asemenea, considerăm util să dăm tabelul LV cuprinzînd substanţele utilizate curent în oftalmologie, care prezintă incompatibilităţi cu agenţii conservanţi.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LIV

Conservanţii cei mai utilizaţi, în ordinea activităţii lor, singuri şi în prezenţa de medicamente oftalmice

Conservantul singur	Conservantul în prezenţă de medicamente oftalmice
Clorură de benzalconiu	Clorură de benzalconiu
Azotat fenilmercuric	Clorbutanol
Clorbutanol	Fenol
Fenol sau Thimerosal	Parabeni
Parabeni	Azotat fenilmercuric
Alcool feniletilic	Alcool feniletilic sau Thimerosal

Tabelul LV

Incompatibilităţile medicamentelor oftalmice curent utilizate cu agenţi conservanţi

Denumirea medicamentului	Incompatibil cu :
Acid boric	Clorura de benzalconiu
Atropină	Azotat fenilmercuric
Azotaţi	Clorură de benzalconiu
Azotat de argint	Alcool feniletilic
	Clorbutanol
	Clorură de benzalconiu
	Fenol
	Thimerosal
	Fosfaţi borax (din soluţiile-tampon)
Borax	Clorură de benzalconiu
Efedrină	Azotat fenilmercuric
Ezerină (salicilat)	Clorură de benzalconiu
Fluoresceină sodică	Azotat fenilmercuric
	Clorură de benzalconiu
Glucoză	Clorură de benzalconiu
Halogeni	Azotat fenilmercuric
Homatropină	Azotat fenilmercuric
Potasiu (iodură)	Clorură de benzalconiu
	Azotat fenilmercuric
Pilocarpină (azotat)	Azotat fenilmercuric
	Clorură de benzalconiu
Procaină (clorhidrat)	Azotat fenilmercuric
Protargolul	Clorură de benzalconiu
Salicilaţi	Clorură de benzalconiu
Sulfamide sodice	Azotat fenilmercuric
	Clorbutanol
	Clorură de benzalconiu
	Fenol
	Parabeni

Unii conservanţi sînt sensibili la fierbere (cialit, clorbutanol) sau sînt influenţaţi de mediul acid (nitromersol, parabeni, thimerosal) sau alcalin (azotat fenilmercuric).

Scanned with OKEN Scanner

Clorura de benzalconiu este incompatibilă şi cu componentele unor soluţii-tampon (tampon cu carbonaţi, tampon cu acid boric, borax).

Literatura semnalează de asemenea compatibilităţile şi incompatibilităţile metilcelulozei cu agenţii conservanţi (300, 301, 302, 287, 303, 304, 335).

Din ancheta efectuată de R. H. Schleif şi C. C. Rabe (232) printre medicii oftalmologi din America rezultă că din 100 de oftalmologi, 72% preferă ca agent antimicrobian clorura de benzalconiu, 17% clorbutanolul, 9% azotatul fenilmercuric şi 2% acidul boric.

După cum s-a arătat, ori de cîte ori se foloseşte o soluţie oftalmică în tratamente postoperatorii sau pe o mucoasă oculară a cărui epiteliu a fost traumatizat, se recomandă folosirea de soluţii oftalmice prelucrate într-o singură doză, sterilizate cu ajutorul căldurii. În alegerea procedeului de sterilizare cu ajutorul căldurii, farmacistul trebuie să se orienteze ţinînd seama de eventuala acţiune antibacteriană a preparatelor.

În cazul cînd preparatul constituie un mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor (conţine vitamine, hormoni) se va folosi procedeul de sterilizare în autoclav cu vapori sub presiune. Dacă preparatul are o acţiune slab bactericidă prin componentele pe care le conţine, se poate steriliza şi la 100°, timp de o oră sau 30 de minute. De asemenea, dacă preparatul are un pH slab acid sau slab alcalin, se poate steriliza la 100°.

Pentru preparatele care conţin mai multe doze se va recurge la adaosul de conservanţi. Aşa cum s-a arătat anterior, conservantul trebuie ales pentru a nu da incompatibilităţi cu substanţele active, iar concentraţia trebuie să fie satisfăcătoare, pentru a avea un efect bactericid şi fungicid şi pentru a steriliza preparatul.

În rare cazuri nu este necesară asocierea de conservanţi, deoarece însăşi componentele preparatului asigură sterilitatea. În majoritatea cazurilor, însă, chiar cînd se folosesc substanţe cu acţiune antibacteriană (rezorcină, penicilină, cloramfenicol, tetraciclină, sulfacetamidă sodică), este necesară asocierea de conservanţi. Această necesitate este determinată de faptul că unele substanţe sînt numai bactericide, fără să fie şi fungicide, iar altele au acţiune bacteriostatică în dozele prescrise, fără să omoare bacteriile şi sporii lor.

Din cele arătate rezultă că trebuie analizată fiecare soluţie oftalmică în parte şi asociat conservantul potrivit în concentraţie optimă, spre a steriliza soluţia în cel mult 60 de minute de la preparare.

III. Soluţii oftalmice uleioase

Administrarea soluţiilor oftalmice uleioase este recomandată în cazurile în care substanţa activă este solubilă numai în ulei sau cînd se urmăreşte o resorbţie superioară a alcaloizilor trecuţi sub formă de baze. Uneori se scontează şi pe o acţiune retard.

În farmacopee se prevede ca solvent pentru prelucrarea soluţiilor oftalmice ulcioase, uleiul de floarea-soarelui neutralizat şi sterilizat.

Scanned with OKEN Scanner

U.S.P. prevede adăugarea a 0,01‰ tocoferol pentru a preveni oxidarea uleiului, considerînd că uleiul rînced este iritant pentru ochi şi poate genera alterări oxidative ale substanţelor active.

S-a recomandat şi uleiul de ricin care ar prezenta unele avantaje : este mai consistent, menţinîndu-se în contact mai prelungit cu mucoasa oculară şi prezintă o capacitate superioară de dizolvare a substanţelor liposolubile, dizolvînd o gamă mai largă de substanţe.

Uleiul de parafină nu este recomandat, datorită slabei sale capacităţi de dizolvare a alcaloizilor-bază, acţiunii sale iritante şi slabei sale capacităţi de cedare a substanţelor active.

Soluţiile oftalmice uleioase conţin vitamine liposolubile, hormoni, alcaloizi-bază şi alte substanţe liposolubile.

Dizolvarea acestor substanţe se face la rece pentru a se evita realizarea de soluţii suprasaturate la cald şi cristalizarea substanţei active la răcire.

Cînd concentraţia substanţei active depăşeşte coeficientul de solubilitate, se poate interveni cu un intermediu de solubilizare cum este alcoolul benzilic (pentru dizolvarea hormonilor) sau acidul oleic (pentru dizolvarea anestezinei, a unor alcaloizi-baze). Astfel, pentru solubilizarea unui gram de morfină-bază este suficient un adaos de 3% acid oleic. Nu se foloseşte alt acid gras pentru că măreşte viscozitatea soluţiei.

Soluţiile oftalmice uleioase trebuie să fie sterile. Deşi în mediu anhidru microorganismele nu se pot dezvolta, prezenţa acestora în soluţiile oftalmice uleioase nu este exclusă. O serie de anchete arată existenţa a minimum 10% medicamente oftalmice neapoase contaminate cu microorganisme, de aceea problemei sterilizării soluţiilor oftalmice uleioase trebuie să i se acorde o atenţie deosebită.

Deoarece temperatura necesară omorîrii germenilor în mediu anhidru este cuprinsă între 150 şi 180°, temperatură la care majoritatea substanţelor active sînt degradate, acest mod de sterilizare nu se poate aplica decît foarte rar. De altă parte, filtrarea bacterială nu este posibilă, deoarece în majoritatea cazurilor această filtrare se bazează pe îmbibarea şi umflarea fibrelor care constituie materialul filtrant, fenomen care nu are loc în mediu anhidru, iar filtrele de sticlă sinterizată sau material poros prezintă rezistenţă mare la filtrare, sînt repede decalibrate şi nu mai garantează filtrarea bacterială. Cel mai sigur procedeu de sterilizare a soluţiilor oftalmice uleioase rămîne adăugarea de conservanţi, recomandîndu-se alcoolul benzilic 0,5% şi derivaţii fenolului.

Problema izotonizării nu se pune, fiind vorba de mediu anhidru. Dacă se încorporează soluţii apoase, acestea se emulsionează în emulsii de tipul A/U, faza apoasă fiind constituită dintr-o soluţie-tampon izotonizată cu un conservant potrivit (merfen 1 :100 000 sau desogen 1: 200 000).

Se propune de asemenea realizarea de emulsii A/U cu 50% fază apoasă care favorizează ruperea emulsiei în ochi. Dimpotrivă, emulsiile U/A sînt stabile, dar au acţiune fugace, inferioară soluţiilor uleioase, fiind repede eliminate din ochi.

Scanned with OKEN Scanner

G. Bormann (375) arată că la încorporarea unor substanţe active solubile în apă, dar insolubile în excipientul anhidru, nu există certitudinea că substanţa nu va cristaliza în masa emulsiei.

Astfel, dacă 1 g clorhidrat de pilocarpină se dizolvă în 0,5 ml soluţie oftalmică de bază (clorhidratul de pilocarpină se dizolvă 1 : 0,3 în apă) şi se încorporează în 10 g medicament oftalmic anhidru, apar cristale chiar după prima zi. Acelaşi lucru se întîmplă şi cu clorhidratul de tolazolină, în acest din urmă caz recristalizarea apare şi cînd substanţa (1g) a fost dizolvată într-un gram de soluţie oftalmică de bază, dar după 14 zile.

Emulsiile oftalmice, obişnuit de tipul U/A, trebuie să aibă pH-ul cît mai aproape de neutru (5—8).

Se vor evita emulgatorii anionici, cum sînt ceara Lanette şi laurilsulfatul de sodiu care provoacă o senzaţie de arsură în ochi. Acelaşi fenomen are loc şi la folosirea emulgatorilor cationici, care sînt recomandaţi numai în concentraţii foarte mici cu rol de conservare.

Au fost experimentaţi polisorbaţii, îndeosebi polisorbatul 60 şi polietilenglicolii, ultimii provocînd de asemenea senzaţie de arsură în ochi.

Gelurile de alginat de sodiu sau de tragacanta experimentate ca pseudoemulgatori dau în ochi o senzaţie de granulaţie şi emulsia se lipeşte de ochi.

IV. Suspensii apoase

În principiu, orice medicament care se administrează sub formă de picături se prelucrează sub formă de soluţie şi, în cazuri cu totul excepţionale, sub formă de suspensie.

Ca medicamente oftalmice, la care componentele active sînt dispersate sub formă de suspensie se întîlnesc foarte rar suspensiile apoase şi mai frecvent unguentele tip suspensie.

În ambele cazuri, farmacopeele precizează că substanţa suspendată trebuie să fie adusă la un grad de fineţe foarte avansat „pulbere foarte fină", ceea ce se poate interpreta că substanţele insolubile destinate prelucrării medicamentelor oftalmice trebuie să fie aduse la gradul de „pulbere foarte fină", ceea ce corespunde la 140 μ.

Alte farmacopei precizează dimensiunea particulelor insolubile din medicamentele oftalmice, astfel *DAB VII* prevede ca 95% din particulele prelucrate în unguentele oftalmice să nu depăşească 30 μ şi 5% din particule să nu depăşească 50 μ.

Realizarea de pulberi cu o fineţe atît de avansată este dificilă cu mijloacele existente în farmacii, cu atît mai mult, cu cît industria livrează substanţele la un grad de fineţe foarte variat.

Există două posibilităţi pentru realizarea unor medicamente oftalmice corespunzătoare din acest punct de vedere: trecerea repetată a unguentului prin moara de unguente şi pulverizarea prealabilă a substanţei cu ajutorul unor morişti cu elice.

Scanned with OKEN Scanner

Prin primul procedeu, W. Doden şi W. Böker (376) au realizat după 10 treceri prin moara de unguente un unguent cu sulfatiazol ale cărui particule aveau 100μ, multe rămînînd nesfărîmate, la dimensiunea lor iniţială.

G. Lukas (373) a realizat un unguent de acid boric cu particule de 27 μ numai după 3 treceri prin moara de unguente. Precum se vede, acest procedeu conduce la rezultate diferite, dependent de natura substanţei, este aplicabil numai la unguente şi este dependent de viscozitatea excipientului.

Procedeul de pulverizare prealabilă în mori cu impact a fost verificat de diferiţi autori. J. Schmid (378) a obţinut după 5 minute de măcinare într-o morişcă Pirouette particule de acid boric şi tolazolin de 50 μ.

H. Hessel (379), F. Müller şi H. Seidel (380) au obţinut rezultate diferite pentru acid boric la pulverizarea timp de 10 minute în morişca Pirouette, dependente de mărimea iniţială a cristalelor. Astfel, dacă pulberea fusese trecută prin sita VI (din *DAB VI*) se obţineau după pulverizare cristale cu diametrul de 55 μ faţă de 71 μ, cînd substanţa nu a fost cernută în prealabil.

G. Bormann (375, 381) a obţinut cele mai bune rezultate după 9 minute de acţiune mecanică asupra a 20 g pulbere trecută în prealabil printr-o sită cu diametrul ochiurilor de 300 μ, fără însă să ajungă la gradul de fineţe prevăzut de *DAB VII*. Astfel, el a găsit pentru fiecare miligram de substanţă (acid boric) 72 de particule peste 100 μ, 828 particule între 50 şi 100 μ şi 1 541 particule între 30 şi 50μ cu o maşină cu impact şi respectiv 23 particule peste 100 μ, 669 particule între 50 şi 100 μ şi 2 675 particule între 30 şi 50 μ cu o maşină de alt tip.

Nici pulverizarea prin porfirizare cu ulei de parafină nu conduce la rezultate superioare celor obţinute cu morişca cu impact, iar dependent de substanţă se poate realiza şi la mojar, la timp egal de triturare, rezultate apropiate (acid boric). La prednisolon şi clorhidrat de oxitetraciclină cele mai bune rezultate s-au obţinut prin porfirizare timp de 9 minute, fără a se putea realiza nici în aceste cazuri medicamente oftalmice corespunzătoare prevederilor *DAB VII*.

Este aşadar necesar să se dea o atenţie deosebită pulverizării, folosindu-se pentru cantităţi mai mari morişti tip Pirouette, iar pentru cantităţi care nu pot fi prelucrate în aceste maşini să se aplice porfirizarea timp de 10 minute. Pulberile trebuie cernute înainte de pulverizare prin sita VIII sau IX. Simpla cernere nu este însă suficientă, deoarece chiar dacă am dispune de o sită X, *DAB VII* (cu ochiuri de 50 μ şi care nu există în comerţ nici în Germania), cristalele aciculare pot trece (cristalele de prednisolon, lungi de pînă la 600 μ).

Datorită acestor dificultăţi de realizare a pulberilor foarte fine pe cale mecanică, pentru prelucrarea suspensiilor oftalmice cu derivaţi de cortizon se procedează în felul următor :

— se dizolvă derivatul de cortizon (hidrocortizon, acetat de hidrocortizon, dihidrocortizon etc.) în propilenglicol. Soluţia se amestecă apoi cu mediul de suspensie, care este o soluţie diluată de metilceluloză, alcool

Scanned with OKEN Scanner

polivinilic sau polivinil-pirolidonă. Prin diluare, corticosteroidul precipită sub forma de cristale extrem de fine care rămîn în suspensie.

În lipsa substanţei ca atare se poate folosi suspensia injectabilă diluată cu solvent pentru soluţie oftalmică. Dacă diluarea se face cu soluţie izotonică de clorură de sodiu, se va adăuga un conservant potrivit.

Acest conservant trebuie să fie foarte activ şi obişnuit, se recomandă sulfatul de polimixină B asociat cu clorură de benzalconiu. Concentraţia acestor conservanţi trebuie să fie uşor mărită pentru a acţiona repede şi sigur în prezenţa agenţilor macromoleculari. Din acelaşi motiv nu se vor folosi esteri ai acidului p-aminobenzoic.

În cazul suspensiilor nu se poate recurge la sterilizarea prin căldură, întrucît substanţa activă insolubilă se solubilizează parţial la cald, iar după răcire substanţa solubilizată cristalizează sub forma de particule mari.

Aceste cristale vor fi iritante pentru mucoasa oculară atît datorită mărimii lor, cît şi a sistemului de cristalizare.

Suspensiile uleioase nu se sterilizează, ci se prepară pe cale aseptică şi se adaugă un conservant liposolubil.

V. Ambalarea soluţiilor oftalmice

La prepararea soluţiilor oftalmice, o atenţie deosebită se dă respectării pH-ului pentru asigurarea stabilităţii componentelor active. Chiar mici modificări de pH pot cauza degradări soluţiilor de adrenalină, fizostigmină, rezorcină. Soluţiile unor alcaloizi pot prezenta opalescenţă, tulbureală sau chiar precipitate, dacă pH-ul creşte în cursul sterilizării sau al conservării în flacoane de sticlă care cedează alcalinitate sau astupate cu dopuri din material nepotrivit (plută sau cauciuc prelucrat cu agenţi de umplutură solubili, care pot fi cedaţi soluţiei). Alegerea materialului vitros şi a sistemului de închidere prezintă aşadar o importanţă deosebită. Se preferă flacoanele din sticlă neutră, transparente, astupate cu dopuri de cauciuc de calitate superioară prevăzute cu sisteme de picurare.

S-au recomandat de unii autori şi sînt utilizate în industrie şi flacoane din material plastic, obişnuit din polietilenă. Aceste flacoane au şi dispozitive de închidere şi picurare din acelaşi material. Ele prezintă unele avantaje : nefiind rigide, prin simplă presiune furnizează picături fără a fi destupate, prin partea superioară efilată. Aceste flacoane sînt astupate cu un mic căpăcel de cauciuc (fig. 40). În acelaşi timp, însă, flacoanele din material plastic nefiind transparente împiedică verificarea organoleptică a conţinutului şi nefiind rezistente la cald nu pot fi sterilizate prin căldură.

Flacoanele de sticlă obişnuit utilizate sînt prevăzute cu pipete fixate în dopul de cauciuc sau ambalate împreună cu sistemul de picurare care este montat la administrare după scoaterea dopului (fig. 41 *a*).

Există de asemenea şi flacoane de sticlă prevăzute cu tuburi laterale efilate, sudate, care asigură sterilitatea. Tubul efilat este tăiat, ca şi vîrful fiolelor cu o pilă metalică. Pentru a permite scurgerea soluţiei

Scanned with OKEN Scanner

oftalmice flacoanele sînt prevăzute cu al doilea tub efilat, prin care pătrunde aerul în flacon (fig. 41 *b*).

Indiferent de sistemul de ambalare, pătrunderea în flacon a aerului, şi, implicit, a microorganismelor, nu se evită şi de aceea se recomandă cu insistenţă utilizarea agenţilor conservanţi cu acţiune puternică asupra germenilor, capabili să sterilizeze soluţia oftalmică în cel mult o oră de la manipulare.

Pentru soluţiile oftalmice, destinate aplicării pe ochiul lezat şi care au fost sterilizate prin căldură, ambalarea se face în flacoane unidoze pentru o singură administrare.

Industria a realizat ambalaje din plastic unidoze, rezistente la sterilizare. Aceste ambalaje au forma unei mici pere efilate. Partea efilată este secţionată steril, iar soluţia oftalmică este expulzată din ambalaj prin presare uşoară între degete.

Cînd se prelucrează soluţii oftalmice în flacoane de antibiotice, o grijă deosebită se va acorda spălării dopurilor. Unii autori recomandă spălarea acestora la cald cu un amestec de apă cu 5% spirt de săpun, după care se spală cu apă distilată prin fierbere timp de 20 de minute şi sterilizate prin menţinere în soluţie de azotat sau boratfenilmercuric 1 : 20 000 pînă la întrebuinţare sau uscate în etuvă la 90—95° în flacoane.

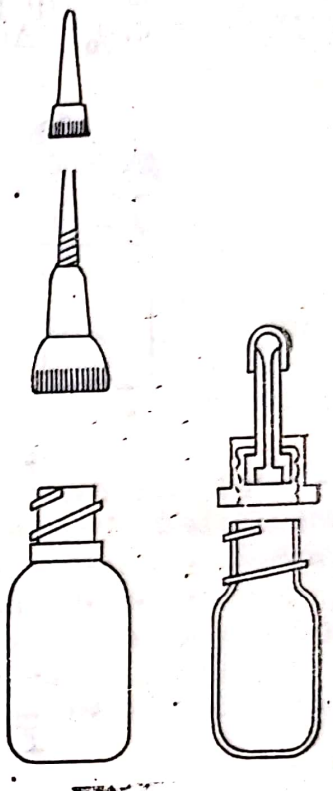

Fig. 40. — Flacoane picurătoare de material plastic.

O atenţie deosebită trebuie dată şi păstrării în oficină a soluţiilor de bază şi a soluţiilor-tampon, utilizate la prelucrarea soluţiilor oftalmice.

F. X. Münzel şi K. Münzel (382) propun organizarea locului de lucru al soluţiilor oftalmice. Schema din figura 42 indică locul, mărimea şi conţinutul flacoanelor, precum şi amplasarea ustensilelor utilizate la prelucrarea medicamentelor oftalmice.

Pe o etajeră superioară (I) sînt dispuse flacoanele cu soluţii-tampon :

— flacon tip perfuzie de 500 ml cu soluţie de fosfat bisodic 1,85%; $\Delta t = 0{,}565°$; pH = 9,2;

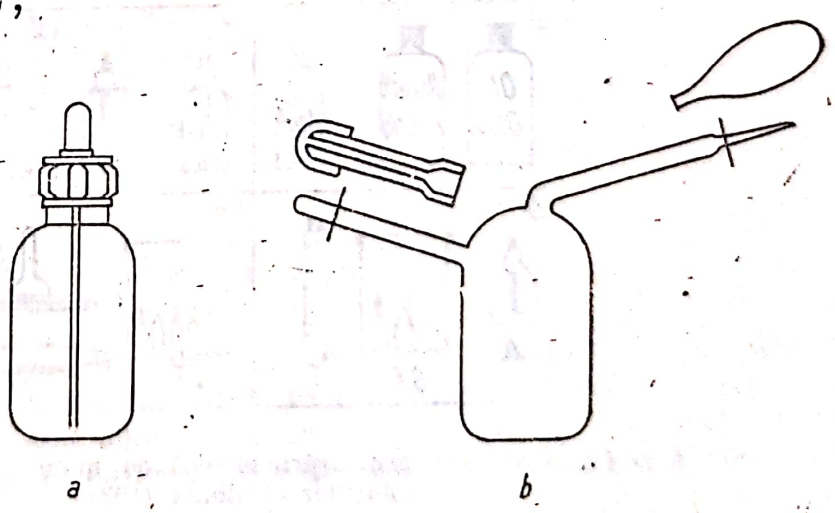

Fig. 41. — Flacoane picurătoare de sticlă.

— flacon tip perfuzie de 500 ml cu soluţie de borat de sodiu ($10H_2O$) 2,65%; $\Delta t = -0,56°$; pH = 9,15;

— flacon tip perfuzie de 1 000 ml cu soluţie de acid boric, 1,9%; $\Delta t = -0,595°$; pH = 5,0.

— flacon tip perfuzie de 1 000 ml cu soluţie de fosfat monosodic ($2H_2O$) 2,55%; $\Delta t = -0,560$; pH = 4,2.

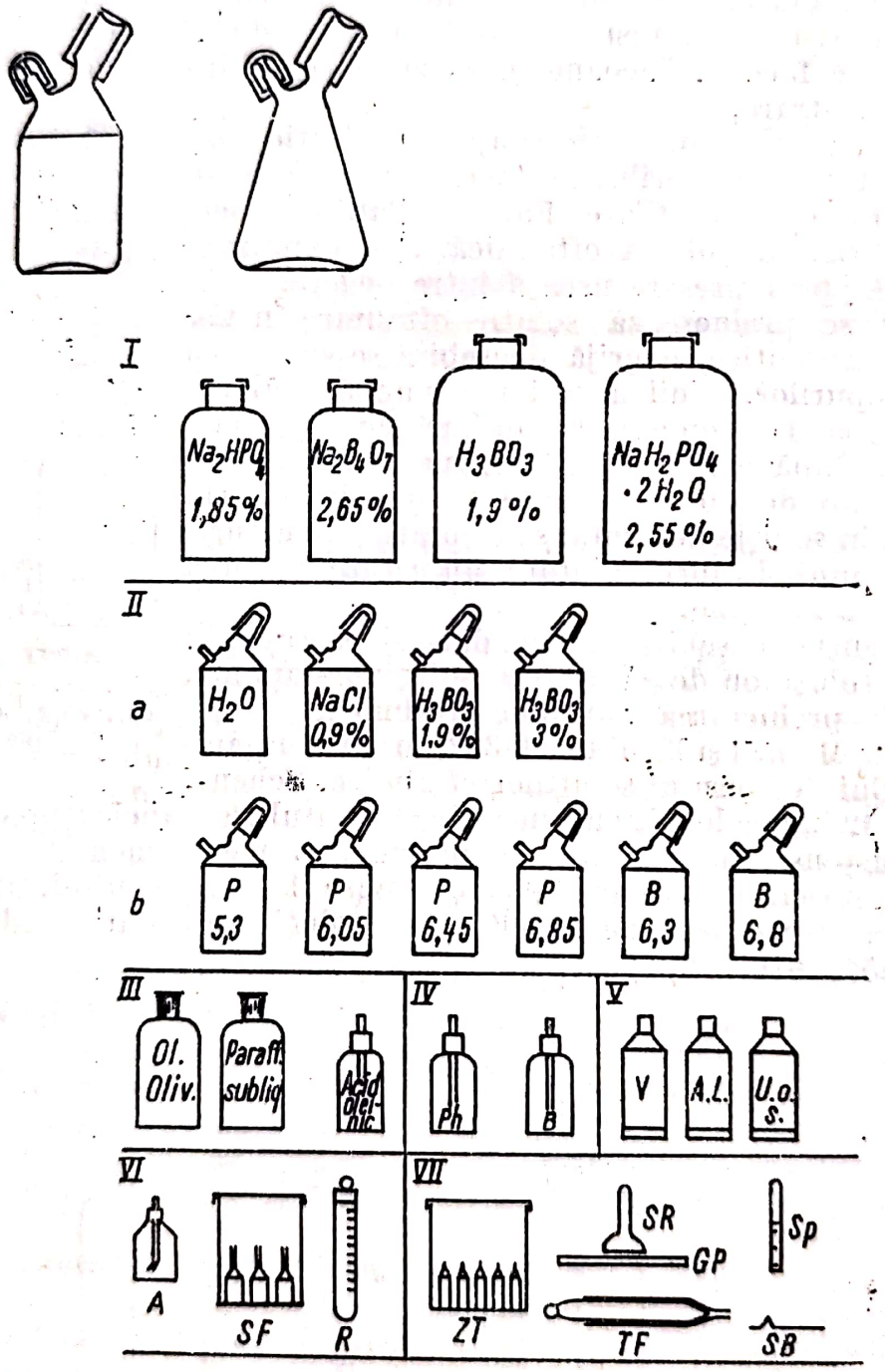

Fig. 42. — Schema organizării locului de muncă pentru prepararea soluţiilor oftalmice (193).

Pe o etajeră dedesubt (II) sînt amplasate flacoane cu solvenţi şi soluţii sterile pentru colire :

a) flacoane de tip EMIX cu format special şi un conţinut de 300 ml cu : apă distilată sterilă ; soluţie de clorură de sodiu 0,9 % sterilă ; soluţie de acid boric 1,9 % sterilă ; soluţie de acid boric 3 % sterilă ;

b) flacoane de tip EMIX cu format special şi un conţinut de 300 ml cu tampoane Menghini :

— tampon P pH = 5,3 tampon P pH = 6,85
— tampon P pH = 6,05 tampon B pH = 6,30
— tampon P pH = 6,45 tampon B pH = 6,80

Pe o etajeră inferioară (III) sînt dispuse 2 sticle picătoare de 100 ml cu ulei vegetal steril şi cu ulei de parafină şi o sticlă picătoare de 50 ml cu acid oleic steril.

Pe o altă etajeră (IV) sînt aşezate 2 flacoane picătoare de 50 ml — una cu soluţie 1 :500 de azotat fenilmercuric (Ph) 1 pic. = 0,05 g = 0,0001g azotat fenilmercuric şi alta cu soluţie 1 :500 de clorură de benzalconiu (B), 1 pic. = 0,025 g = 0,00005 g clorură de benzalconiu.

Pe rafturile inferioare sînt aşezate tuburi cu bazele de unguent sterile : V = vaselină ; A.L. = lanolină anhidră ; U.o.s. = unguent oftalmic simplu ; ambalaje şi ustensile sterile pentru soluţii oftalmice ; A = flacoane de expediţie sterile ; SF = dispozitiv de filtrare bacterială cu pară de cauciuc steril ; R = sticluţe picătoare diverse sterile ; ambalaje şi ustensile sterile pentru unguente oftalmice ; ZT = tuburi metalice sterile ; SR = pistil steril ; GP = placă de sticlă sterilă ; TF = dispozitiv steril simplu de umplere a tuburilor ; Sp = spatulă.

Organizarea locului de muncă în fiecare unitate farmaceutică trebuie să prevadă un spaţiu de lucru aseptic cu o boxă sterilă prevăzută cu lampă pentru ultraviolete şi posibilitatea realizării de vid (cu o trombă de apă în exterior) sau de presiune (dispozitiv cu pară sau seringă de filtrare Swiny cu membrane Millipore descrise la capitolul „Soluţii injectabile").

Flacoanele vor fi însoţite de un instilator steril şi etichetate cu menţionarea modului de administrare. Dependent de modul de prescriere, uneori se utilizează abreviaţii ca :

OD = *oculus dexter* (ochiul drept)
OS = *oculus sinister* (ochiul stîng)
OL = *oculus laevus* (ochiul stîng)
OU = *oculus uterque* (fiecare ochi)
O_2 = ambii ochi.

VI. Lamele oftalmice

Constituie o formă farmaceutică destinată tratamentului oftalmic. Lamelele oftalmice sînt discuri subţiri de gelatină cu diametrul de 0,30 cm, transparente, incolore sau uşor colorate, sterile, cu un conţinut de alcaloizi sau alte substanţe în concentraţii de ordinul zecimilor şi chiar suti-

Scanned with OKEN Scanner

milor de miligram. Ele se aplică sub pleoapa inferioară unde se dizolvă încet.

F. Spaniolă dă următoarea formulă de preparare a lamelelor oftalmice cu atropină:

Gelatină	10 g
Apă distilată	160 g
Glicerină	3 g
Atropină sulfurică	0,75 g

Se dizolvă gelatina în 100 g apă distilată pe baie; dacă soluţia este acidă se neutralizează cu o soluţie *n*/10 de hidroxid de sodiu, picătură cu picătură; vasul astupat cu un dop de vată se menţine în autoclav la temperatura de 110°, 15 minute. Se filtrează lichidul fierbinte într-un vas care conţine glicerină şi 60 ml apă în care s-a dizolvat sulfatul de atropină. Se încălzeşte din nou pentru a lichefia amestecul şi se colorează cu 0,01 g fucsină dizolvată în cîteva picături de alcool. Se strecoară prin tifon şi se toarnă pe o placă de sticlă (40/30 cm), ţinută perfect orizontal la 40—50°. Se usucă şi se taie cu o matriţă în discuri de 15,9 mm². Fiecare disc conţine aproximativ 0,0003 mg atropină sulfurică.

Lamelele oftalmice cu alte principii active se prepară similar.

Se va ţine seama ca în final, concentraţia fiecărui disc să nu depăşească prevederile din tabelul LVI.

Tabelul LVI

Azotat de argint		0,00012 g
Atropină		0,00012 g
Atropină forte		0,00060 g
Atropină (sulfat)		0,00030 g
Betacainä (clorhidrat)		0,00060 g
Cocainä (clorhidrat)		0,00060 g
Eucainä (clorhidrat)		0,00120 g
Gelsemină		0,00012 g
Homatropină forte		0,00120 g
Homatropină (bromhidrat)		0,00120 g
Cocainä (clorhidrat)		0,00120 g
Hiosciamină (bromhidrat)		0,00012 g
Iodoform		0,00006 g
Mercur (biclorură)		0,00060 g
Plumb (acetat) compus	plumb acetat	0,00012 g
	Opiu	0,00024 g
Scopolamină forte		0,00030 g
Scopolamină		0,00012 g
Timol		0,00006 g

B.P. 1948 are oficinale lamele cu diametrul de 0,30 cm conţinînd:

Atropină	0,000013 g
Cocainä	0,001300 g
Fizostigmină	0,000065 g
Homatropină (bromhidrat)	0,000650 g

Pentru a evita aderenţa de placa de sticlă, *B.P. 1948* prevede ca turnarea lamelelor să se facă pe o placă de sticlă acoperită cu un strat subţire de ceară albă.

Scanned with OKEN Scanner

Exemple de soluţii oftalmice

Substanţele active administrate sub formă de soluţii oftalmice sînt foarte variate şi prescrise în diferite concentraţii.

În tabelul LVII sînt trecute cîteva din aceste substanţe (coloana 0), concentraţia prescrisă curent în unguente oftalmice (coloana 1) sau în soluţii oftalmice (coloana 2), pH-ul soluţiilor (coloana 4) la concentraţia din coloana 3 şi concentraţia izoosmotică (pentru a atrage atenţia asupra eventualei necesităţi de izotonizare).

Obişnuit se prescriu soluţii oftalmice compuse. Aceste formule vor fi discutate o dată cu soluţiile principalului component activ

Ape oftalmice

Sînt soluţii diluate utilizate pentru spălarea ochilor, ele se administrează călduţe cu ajutorul unui pahar special.

La preparare se dă o atenţie deosebită izotonizării şi pH-ului, deoarece ele stau în contact prelungit cu mucoasa oculară şi în cantităţi mari şi nu pot fi influenţate de mecanismul de tamponare a lacrimilor. La prepararea apelor oftalmice ca şi a soluţiilor oftalmice multidoze, este obligatorie adăugarea de conservanţi; dacă sînt destinate ochiului lezat nu se adaugă conservanţi şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute. În continuare sînt prezentate apele oftalmice mai uzuale.

Apă oftalmică cu acetat de amoniu

Aqua ophthalmica amonii acetici
Loţiune oftalmică Wardrop

Soluţie de acetat de amoniu		30 g
Apă de trandafiri	la	210 g

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LVII

Substanţele folosite în tratamentele oftalmologice sub formă de soluţii, concentraţiile prescrise, concentraţia izotonică şi pH-ul soluţiei

Denumirea substanţei	Concentraţia prescrisă curent în:		pH-ul soluţiei cu concentraţia din coloana 3		Concentraţia izoosmotică
	unguent (g%)	soluţie (g%)			
1	2	3	4	5	6
Acid boric	3	1,9—3,4	1,9	5	1,9
Acriflavină	0,5	0,1—0,4	1,0	3,5	1,39
Acriflavină (clorhidrat)	0,5	0,1—0,4	1,0	1,5	
Alaun de potasiu	2	0,2—0,5	10	4,2	6,35
Albargină		3—10			
Aluminiu (sulfat)	2			Acid	
Amilocaină (clorhidrat)					4,98
Aneurină (clorhidrat)			1,0	3,13	4,24
Aneurină (azotat)			2	6,5—7,1	
Antazolină (clorhidrat)			1,0	6,3	
Antazolină (fosfat)		1	2,0	4,5	3,88
Arecolină (clorhidrat)		1		Neutru	
Argint (acetat)		1		Neutru	
Argint (azotat)		0,2—1,0		6	2,74
Argint (proteinat)		3,10			5,51
Atropină (metilbromat)		1			7,03
Atropină (sulfat)		0,2—1,0		5,4	8,85
Atropină (bază)		1 în ulei			
Bacitracină		500—1000 u/ml	0,2	5,5—7,5	4
Benzilpenicilină G sodică		1000—2500 u/ml	1	5,5—7,8	5,8
Calciu (clorură)	2	2			2,5
Calciu (iodură)				Slab alcalin	
Carbachol	1,5	1,0—1,5			2,80
Chimotropină					
Cinococaină (clorhidrat)			5	5—6	
Cloramfenicol		0,25—1,0	Soluţie saturată	4,5—7,5	
Clortetraciclină (clorhidrat)	1—3	0,5	1	2,3—3,3	
Cocaină (azotat)	2	1—2			
Cocaină (clorhidrat)	2	1—2			6,33
Cocaină (bază)		1 în ulei			
Colargol		5			
Cortizon		0,5—1			
Cortizon (acetat)		Suspensie 0,5—1			
Cupru (acetat)	5—10%	Suspensie 0,2			
Cupru (citrat)	5—10%	0,5			
Cupru (sulfat)	0,2	0,2		Acid	5,85
Diizopropilfluorofosfat (Dyphlos)		0,1 în ulei			
Difenhidroamidă (clorhidrat) (Benadryl)		0,25			
Dihidrostreptomicină(sulfat)					19,4

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LVII (urmare)

1	2	3	4	5	6
Efedrină (bază)		0,5 în ulei			3,47
Efedrină (clorhidrat)		2,5—5	1	5,9	3,20
Efedrină (sulfat)		1,0—2,5	1	6,0	4,54
Etilmorfină (clorhidrat)		1—10			
Eumidrină (metilazotat de atropină)		1			
Fenilefrină (clorhidrat)		0,2—10		Neutru	3
Fluoresceină sodică		1—2		Alcalin	3,35
Fizostigmină (bază)		0,5—1 în ulei			
Fizostigmină salicilat				6—7	7,74
Fizostigmină sulfat			1	5,5—8,0	
Hidrocortizon		0,5			
Homatropină (bromhidrat)		0,5—2	1	5,4	5,67
Homatropină (sulfat)		0,5—2			
Larocaină (clorhidrat)		5		Neutru	
Lidocaină (clorhidrat)		0,5—1		4,3	4,42
Marfanil					3,72
Mercur (oxid galben)		1			
Mercur (cloroamidură)		1			
Nafazolină (clorhidrat)		0,02—0,1			3,99
Neostigmină (metilsulfat)					5,22
Nitrofuran		0,02			
Optochin (clorhidrat)	1				
Pantocaină		0,5			
Pilocarpină (bază)		2 în ulei			
Pilocarpină (azotat)		1—1,5			4,84
Pilocarpină (clorhidrat)		1—1,5			4,08
Pilocarpină (sulfat)		1—1,5			
Plumb (acetat)	5	0,5			
Plumb (azotat)	5	0,5			
Potasiu (azotat)					1,62
Potasiu (carbonat)		0,3			
Prednisolon		0,2—0,5			
Procain (clorhidrat)		1—2			5,05
Procainpenicilin				5—7,5	
Proflavin (sulfat)	0,1	0,03			
Psicaină		2			
Psicaină		0,5			
Rezorcină		1			3,30
Scopolamină (bromhidrat)		0,1—0,25			7,85
Scopolamină (clorhidrat)		0,1—0,25			
Sodiu (acetat)			2	7,6	2,03
Sodiu (bicarbonat)					1,39
Sodiu (clorură)				Neutru	0,9
Sodiu (fosfat mono NaH_2PO_4 $2H_2O$)			2,55	4,2	2,77
Sodiu (fosfat di Na_2HPO_4 7 H_2O)					3,33
Sodiu (fosfat di Na_2HPO_4 2 H_2O)			2	9,2	2,23
Sodiu (iodură)				Neutru	2,37
Sodiu (propionat)		5—10			1,47
Spiromicină		0,5—5,0			
Streptomicină (sulfat)		0,25	0,2	4,5—7,0	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul LVII (urmare)

1	2	3	4	5	6
Stronţiu (acetat)	1	1			
Sulfacetamidă sodică		10—30			3,85
Sulfadiazină sodică		5			4,24
Sulfamerazină sodică		10			4,50
Sulfametazol sodic		10			
Sulfapiridină sodică		10			4,55
Sulfatiazol sodic		10—15			4,80
Teramicină		0,02			
Tetraciclină (clorhidrat)		0,5	1	1,8—2,8	
Tetraciclină (bază)		3	1	3—7	
Tetracaină (clorhidrat)		0,5—1,0		1,8—2,8	
Tropacocaină (clorhidrat)		3			
Zinc (clorură)		0,02			
Zinc permanganat		0,05			
Zinc sulfat	1	0,1—1			7,65
Soluţie de acetat de plumb	5	0,5			
Soluţie de vitamină B_1				4	4,24
B_2				6—7	
B_6			10	3,2	
C				6,0—6,5	5,05

Apă oftalmică de fenicul

Aqua ophtalmica cum aqua foeniculi

Sulfat de zinc	0,4	g
Soluţie de acid boric 3%	100	g
Apă de fenicul la	100	ml

Apă oftalmică cu bicarbonat de sodiu (BNF 66)

Aqua ophtalmica natrii bicarbonici

Bicarbonat de sodiu	3,5	g
Apă la	100	ml

Este o apă oftalmică hipertonică.

Apă oftalmică cu borax şi acid boric

Aqua ophtalmica natrii boracici et acidi borici

Borat de sodiu	0,30	g
Acid boric	1,40	g
Apă la	100	ml

Apă oftalmică cu clorură de sodiu

Aqua ophtalmica natrii chlorati

Clorură de sodiu	0,9	g
Apă la	100	ml

Scanned with OKEN Scanner

Apă oftalmică cu oxichinoleină şi adrenalină

Aqua ophtalmica oxychinoleini et adrenalini

Sulfat de oxichinoleină	0,02 g
Clorură de sodiu	0,16 g
Soluţie de adrenalină 1‰	1,20 g
Acid boric	1,62 g
Apă la	100 ml

Apă oftalmică izotonică

Aqua ophthalmica isotonica

Sulfat de zinc	0,3 g
Citrat de sodiu	0,5 g
Acid boric	1,0 g
Borat de sodiu	0,7 g
Salicilat de sodiu	0,1 g
Apă la	100 ml

Apele oftalmice de mai sus se prepară prin dizolvarea substanţelor active în apă distilată. Soluţia se filtrează şi se sterilizează la 120°. timp de 20 de minute dacă conţine o singură doză.

Se prepară la nevoie, obişnuit 200 g.

Soluţii oftalmice

Sînt soluţii apoase sau uleioase destinate tratamentelor oculare şi se administrează sub formă de picături.

În continuare sînt prezentate soluţiile oftalmice mai uzuale :

Soluţia oftalmică cu acetat de argint

Solutio ophthalmica argenti acetici

Acetat de argint	1 g
Apă	99 g

Se dizolvă acetatul de argint în apă prin încălzire uşoară. După răcire soluţia se filtrează protejat de lumină. Lichid limpede, incolor.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise cu dop rodat, ferit de lumină.

Soluţia oftalmică de acetat de argint prezintă faţă de soluţia de azotat, de argint avantajul de a avea un pH mai puţin acid, chiar după 2 ani de conservare.

Scanned with OKEN Scanner

Suspensie oftalmică de acetat de hidrocortizon

Oculoguttae hydrocortisoni

Acetat de hidrocortizon		1 g
Carboximetilceluloză sodică		0,5 g
Polivinilpirolidonă		1 g
Citrat trisodic		0,1 g
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰		1 ml
Apă	la	100 ml

Se dizolvă citratul de sodiu în apă; soluţia se filtrează şi se împarte în două porţiuni. Într-o porţiune se dispersează carboximetilceluloza sodică, iar în cealaltă porţiune se dizolvă polivinilpirolidona. Soluţiile se reunesc. Acetatul de hidrocortizon se triturează uşor cu o porţiune din vehicul şi suspensia obţinută se diluează cu restul. Se adaugă soluţia de borat fenilmercuric.

Suspensie fluidă care se omogenizează uşor.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise cu eticheta: „A se agita înainte de întrebuinţare".

Dacă lipseşte acetatul de hidrocortizon se poate proceda în modul următor pentru a prepara colirul de acetat de hidrocortizon 1%.

Acetat de hidrocortizon 0,025 g		XL fiole
Soluţie de boratfenilmercuric 2‰		1 ml
Apă	la	100 ml

USP şi *NF* prevăd concentraţii între 0,5 şi 2,5%.

Pentru realizarea acestor concentraţii prin diluarea suspensiei injectabile de acetat de hidrocortizon se poate proceda astfel:

	I	II	III	IV	V
Acetat de hidrocortizon 0,0250 g (fiole)	XX	XL	LX	LXXX	C
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Apă la	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

În acest fel se obţin suspensii 0,5% (I), 1% (II), 1,5% (III), 2% (IV) şi 2,5% (V) de acetat de hidrocortizon.

Suspensie oftalmică de acetat de hidrocortizon şi neomicină

Oculoguttae hydrocortisoni et neomycini

Acetat de hidrocortizon		1,5 g
Sulfat de neomicină		0,5 g
Carboximetilceluloză sodică		0,5 g
Polivinilpirolidonă		1 g
Citrat trisodic		0,1 g
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰		1 ml
Apă	la	100 ml

Se dizolvă citratul de sodiu în apă, soluția se filtrează și se împarte în două porțiuni. Într-o porțiune se dispersează carboximetilceluloza sodică, iar în cealaltă porțiune se dizolvă polivinilpirolidona și sulfatul de neomicină.

Soluțiile se reunesc, Acetatul de hidrocortizon se triturează ușor cu o porțiune din vehicul și suspensia obținută se diluează cu restul. Se adaugă soluția de borat fenilmercuric. Suspensie fluidă care se omogenizează ușor.

Se prepară la nevoie.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise cu eticheta „A se agita înainte de întrebuințare".

Soluția oftalmică de acid tanic

Solutio ophthalmica acidi tanici

	I	II	III
Acid tanic	2 g	1 g	0,1 g
Borat de sodiu	2 g	—	0,4 g
Glicerină	12 g	—	—
Apă camforată la	100 g	100 g	100 g
Bicarbonat de sodiu la pH 6			

Se dizolvă boratul de sodiu la cald în 80 g apă, după răcire se adaugă acidul tanic și 1 ml spirt camforat, se agită și se filtrează. Se adaugă, după caz, glicerina sau apa pentru a se obține 100 g soluție.

Lichid limpede sau slab opalescent, galben pînă la galben-brun, cu miros de camfor și gust astringent.

Soluție oftalmică de adrenalină

Soluțio ophthalmica adrenalini

F.R. VIII nu prevede o soluție oftalmică cu adrenalină, dar soluția oficinală de clorhidrat de adrenalină 1‰ poate fi utilizată pentru instilații în ochi. Celelalte farmacopei prevăd soluții oftalmice de clorhidrat sau tartrat de adrenalină, obișnuit în concentrație de 1‰, dar există și soluții mai diluate sau mai concentrate (între 0,02 și 2,0‰).

F.R. VIII prevede și o soluție injectabilă de adrenalină. Ambele soluții au aceeași concentrație în adrenalină, dar se diferențiază prin sarea de adrenalină care rezultă și prezența conservantului.

La prelucrarea adrenalinei în soluții oftalmice, alături de alte substanțe, trebuie să se țină seama de reacțiile posibile între componentele din soluțiile de adrenalină și substanțele cu care se asociază, de faptul că în soluții diluate adrenalina se inactivează, de stabilitatea adrenalinei în condițiile nou create de prezența celorlalte componente, de pH-ul final al soluțiilor, de eventualii conservanți adăugați etc.

Unele date din literatură atrag atenția asupra incompatibilității adrenalinei în formulele oficinale cu pirosulfitul de sodiu (383, 384, 385, 386, 387).

Scanned with OKEN Scanner

Stabilitatea adrenalinei în soluţii ca şi stabilizanţii propuşi pentru a evita inactivarea ei, sînt discutaţi mai pe larg la soluţia injectabilă de adrenalină. În ceea ce priveşte soluţia oftalmică, amintim că pentru stabilizare s-a propus folosirea edetatului de sodiu alături de pirosulfitul de sodiu şi realizarea unui pH acid. Pentru conservarea soluţiilor de adrenalină se recomandă în literatură clorbutanolul în concentraţie de 0,25 g%, Nipagin 0,1% sau amestec de Nipagin 0,03% cu Nipasol 0,011% oficializat în unele farmacopei ca soluţie pentru soluţii oftalmice.

Dacă se ţine seama de proprietăţile şi comportarea acestor conservanţi, discutate anterior, că respectiv clorbutanolul este un slab bactericid şi nu suportă sterilizarea la cald, hidrolizînd acid, iar că esterii acidului p-aminobenzoic sînt mai ales bacteriostatici şi au acţiune iritantă pentru ochi, se vede că problema conservării nu este încă rezolvată.

Urme de metale grele favorizează oxidarea catalitică şi deci inactivarea substanţei active, de asemenea oxidarea este favorizată de aer şi lumină şi este dependentă de pH.

Soluţiile nestabilizate se colorează chiar după 24 de ore, în funcţie de pH. Tamponarea cu fosfaţi nu evită alterarea. La un pH de 3,0, soluţiile sînt suficient de stabile. Acest pH acid este iritant pentru mucoasa oculară.

S. Riegelman (250), într-un studiu asupra capacităţii de tamponare a lichidului lacrimal, arată că senzaţia de durere şi răspunsul ochiului prin lăcrimare depinde şi de sarea de adrenalină, tartratul fiind mai iritant pentru mucoasa oculară. Din acest motiv, soluţia de adrenalină din *F.R.VIII* este prelucrată cu acid clorhidric. Dată fiind sensibilitatea mare a adrenalinei la factorii fizici şi modificările de pH, nu se recomandă asocierea adrenalinei cu alte substanţe. Cu toate acestea, exemple de asemenea asocieri sînt numeroase.

Prescripţii de soluţii oftalmice cu adrenalină asociată cu argint coloidal

Preparatele de argint coloidal oficiale au o concentraţie în argint diferită : protargolul conţine 7,5—8,5%, argirolul 19—20%, iar colargolul 70% argint.

În soluţie, preparatele de argint coloidal au o reacţie slab alcalină. Concentraţiile în care argintul coloidal este prescris variază pentru colargol între 1 şi 5%, pentru protargol între 0,1 şi 10% şi pentru argirol, cel mai puţin iritant pentru ochi, între 5 şi 40%.

În concentraţii mari, preparatele de argint coloidal sînt iritante pentru ochi. Conţinutul în argint, cît şi comportarea diferită arată că preparatele de argint coloidal nu se pot înlocui unele prin altele.

Din cauza caracterului lor coloidal, ar fi preferabil ca preparatele de argint coloidal să nu se asocieze cu alte substanţe, ionii străini, ca şi modificările de pH ce pot surveni, influenţînd dispersarea coloidului în apă, care poate să se aglomereze şi să precipite.

Deşi preparatele de argint coloidal au acţiune antiseptică, unele prescripţii prevăd asocierea cu diferiţi conservanţi, cum sînt merfenul

Scanned with OKEN Scanner

0,01 % sau amestecul de nipagin-nipasol. Aceste asocieri şi îndeosebi asocierea de nipaderivaţi duc la soluţii oftalmice mai iritante pentru ochi.

În exemplele de mai jos, frecvente în practică, se întîlnesc o serie de inconveniente.

	I	II	III	IV	V	VI
Soluţie de adrenalină 1‰	0,5 g	0,5 g	0,3 g	0,5 g	0,5 g	1,0 g
Argirol	0,2 g	0,1 g	—	—	—	—
Colargol	—	—	0,3 g	0,1 g	—	—
Protargol	—	—	—	—	0,2 g	0,5 g
Clorhidrat de efedrină	—	0,2 g	—	0,1 g	—	0,1 g
Soluţie de clorură de sodiu 0,9 %	—	10 g	—	10 g	10 g	—
Apă la	10	—	10	—	—	10

Asocierea soluţiei de adrenalină cu pH 3—4, ca şi a clorhidratului de efedrină (soluţia 0,5 % are pH 5,9) cu preparatele de argint coloidal cu reacţie slab alcalină conduce la produse cu pH crescut şi stabilitate scăzută. Adrenalina este repede inactivată de prezenţa argintului coloidal şi al pH-ului nepotrivit pentru stabilitate.

Se aminteşte că la prepararea adrenocromului se foloseşte capacitatea catalitică a oxidului de argint pentru a mări viteza de oxidare a adrenalinei.

După I. Kral (388), în soluţii oftalmice asocierea adrenalinei cu argintul coloidal duce la o inactivare de 30—40 % a adrenalinei în 14 zile. Pentru stabilizare se recomandă adăugarea de 0,2 % pirosulfit de sodiu, eventual în prezenţă de acid boric.

Prelucrarea soluţiei oftalmice cu soluţie izotonică de clorură de sodiu nu este recomandabilă în aceste cazuri, producîndu-se floculareа coloizilor.

Asocierea efedrinei cu adrenalina, alături de argint coloidal, întîlnită destul de des, nu duce la produse cu acţiune superioară, dimpotrivă, rezultatele obţinute sînt discutabile.

Asemenea asocieri pot constitui incompatibilităţi farmaceutice şi se rezolvă prin administrarea la intervale de timp suficient de mari a soluţiei de adrenalină prelucrată conform *F. R. VIII* şi apoi a soluţiei de argint coloidal în apă distilată sterilă.

Prescripţii de soluţii de adrenalină asociate cu clorhidrat de efedrină

Astfel de asocieri se întîlnesc destul de frecvent, după cum se constată din exemplele de mai jos :

	I	II	III
Soluţie de adrenalină 1‰	0,5 g	0,2 g	1,0 g
Clorhidrat de efedrină	0,4 g	0,2 g	0,05 g
Acid boric	0,6 g	—	—
Rezorcină	—	—	0,05 g
Apă la	20	10	10

Prin diluare, stabilitatea adrenalinei din soluţie este scăzută, iar pH-ul modificat. Clorhidratul de efedrină contribuie şi el la modificarea

Scanned with OKEN Scanner

pH-ului (soluția 0,5% are pH 5,9). Prezența acidului boric ca în formula I menține reacția în jurul unui pH 5,0 care de asemenea nu este favorabil stabilității adrenalinei.

Din acest motiv, activitatea adrenalinei nu se însumează în întregime cu aceea a efedrinei.

În cazul cînd în amestec se află și rezorcină, este mai avantajoasă adăugarea de acid boric, deoarece peste pH 5,2 rezorcina este oxidată și soluția se colorează repede.

La preparare se va urmări realizarea unei soluții izotonice, micșorînd cantitatea de acid boric din formula I la 0,25, ceea ce corespunde la o soluție de acid boric 1,9%.

Prescripții de soluții de adrenalină asociate cu rezorcină

Asemenea asocieri sînt prezentate în exemplele de mai jos:

	I	II
Soluție de adrenalină 1‰	1,5 g	3,5 g
Rezorcină	0,1 g	0,35 g
Novocaină	0,2 g	—
Antipirină	—	0,35 g
Apă la	10	—
Soluție de clorură de sodiu 0,9% la	—	10 g

Rezorcina poate provoca iritații locale pe mucoasa oftalmică, mai ales în concentrații crescute, așa cum este cazul soluției II. Stabilizanții din soluția de adrenalină acționează favorabil și asupra rezorcinei.

Formula II este hipertonică (calculul volumului de apă necesar obținerii unei soluții izotonice, folosind cifrele Sprowl, arată un total de 19,7 ml), în acest caz nu mai este necesară solubilizarea componentelor în soluție izotonică de clorură de sodiu.

Prescripții de soluții de adrenalină asociate cu sulfatiazol sodic

	I	II	III	IV	V
	g	g	g	g	g
Soluție de adrenalină 1‰	1,5	0,5	0,5	1,0	0,75
Soluție de sulfatiazol sodic 20 %	5	—	5	5	5
Sulfatiazol	—	0,5	—	—	—
Clorhidrat de efedrină	—	—	0,10	0,20	—
Penicilină G potasică	—	—	—	—	20 000 U.I.
Apă la	—	—	10	—	—
Soluție de clorură de sodiu 0,9% la	10	10	—	10	20

Soluția de sulfatiazol sodic 10% este alcalină, pH 9,5—10 și hipertonică. Asocierea acestor soluții duce la un produs alcalin nefavorabil stabilității adrenalinei, soluția se colorează. Efedrina-bază este eliberată din clorhidratul de efedrină, dar rămîne în soluție (baza este solubilă 5% în apă). Penicilina este inactivată la pH-ul alcalin creat de soluția de sulfatiazol sodic (penicilina este stabilă la pH 5,5—6,0 la rece).

Scanned with OKEN Scanner

Întrucît la concentraţii peste 4,8% sulfatiazolul dă soluţii hipertonice, folosirea soluţiei de clorură de sodiu nu îşi găseşte justificare şi trebuie înlocuită cu apa. Cu toate că soluţia este hipertonică, ea este bine suportată de mucoasa oculară, după cum s-a arătat anterior.

Pentru a evita parţial inactivarea adrenalinei în prezenţa sulfamidei alcaline, se recomandă înlocuirea sulfatiazolului sodic cu sulfacetamidă sodică care se menţine în soluţie la un pH de 7—8. Mai există şi alte sulfamide care disociază în apă, creînd un pH apropiat de neutru:

— sulfanilaminometan sulfonat acid de trietanolamină (pH 5);
— sulfanil tiouree (Badional) (pH 7);
— sulfisoxazol sodic pH 8 (în exces de sulfamidă scade pH-ul la 7,2).

În lipsa acestor sulfamide cu pH apropiat de neutru, se va prelucra soluţia de adrenalină separat.

Soluţii de adrenalină asociate cu vitamine

De obicei, în prescripţiile în care se prevăd asocieri de vitamine cu alte substanţe, sînt prescrise soluţiile injectabile de vitamine din fiole. În astfel de asocieri se ţine seama, pe de o parte, de faptul că unele vitamine nu se găsesc ca atare în farmacii sau că vitaminele prescrise sînt în cantităţi relativ reduse (riboflavina 5 mg), iar pe de altă parte, însă, nu se ţine seama de faptul că soluţiile injectabile de vitamine sînt preparate la un anumit pH şi în prezenţa de stabilizanţi, iar asocierea lor cu alte soluţii sau substanţe modifică echilibrul dinamic necesar stabilizării vitaminei şi antrenează precipitări sau inactivări. Exemplele de mai jos ilustrează această situaţie:

	I	II
Soluţie de vitamină B_1	1 fiolă	—
Soluţie de vitamină B_2	1 fiolă	1 fiolă
Soluţie de adrenalină 1‰	1 fiolă	1 fiolă
Sulfat de zinc	—	0,03 g
Apă la	—	10 ml

Vitamina B_1 este solubilă în apă, soluţia sa avînd pH 3—4, este condiţionată în două concentraţii: 1,25 şi 5%, astfel încît simpla prescriere de 1 fiolă dă loc la interpretări în ceea ce priveşte concentraţia folosită.

Vitamina B_2 este foarte greu solubilă în apă şi se solubilizează în prezenţa fosfatului de sodiu şi a tamponului de acid salicilic-salicilat de sodiu la pH 4,0—5,5 (supliment *F.R. VIII*).

Soluţia de adrenalină are pH-ul 3—4, iar soluţia de sulfat de zinc aproximativ 4,5.

După cum se vede, prelucrarea acestei soluţii oftalmice nu ridică probleme de inactivare a adrenalinei sau de precipitare a vitaminei B_2, pentru o perioadă de 7—8 zile. Din acest motiv se vor prepara cantităţi mici, stabilitatea fiind influenţată în timp.

Scanned with OKEN Scanner

Prescripţii de soluţii de adrenalină asociate cu sulfat de zinc

	I	II	III	IV	V
Soluţie de adrenalină 1‰	1 fiolă	1 g	1,5 g	0,2 g	0,5 g
Sulfat de zinc	0,10 g	0,05 g	0,05 g	0,05 g	0,1 g
Clorhidrat de efedrină	—	0,10 g	—	—	—
Clorhidrat de procaină	—	—	0,20 g	0,1 g	0,1 g
Acid boric	—	0,30 g	—	—	—
Borat de sodiu	—	0,07 g	—	—	—
Soluţie de clorură de sodiu 0,9% fiole a 10 ml	1 fiolă	—	—	1 fiolă	—
Apă la	—	10 g	10 g	—	—
Apă conservantă la	—	—	—	—	10 g

Această asociere nu ridică probleme la preparare, mediul slab acid realizat favorizînd stabilitatea atît a adrenalinei, cît şi a sulfatului de zinc pentru perioada scurtă de aplicare.

În cazul asocierii cu clorhidratul de procaină (pH 6,0 pentru soluţia 2%) şi cu clorhidratul de efedrină (pH 5,9 pentru soluţia 0,5%), nu este necesară prelucrarea în soluţie de acid boric, pentru a realiza un pH de aproximativ 5, întrucît sulfatul de zinc este stabil în soluţie pînă la un pH de aproximativ 6,3.

Soluţiile care conţin sulfat de zinc alături de adrenalină, este preferabil să se izotonizeze cu sulfat de sodiu spre a evita formarea de clorură de zinc iritantă pentru ochi.

Soluţie oftalmică de ametocaină

Solutio ophthalmica amethocaini

Clorhidrat de ametocaină	1 g
Solvent pentru soluţie oftalmică la	100 ml

Se dizolvă ametocaina în solventul pentru soluţii oftalmice, soluţia se filtrează.

Se conservă ferit de lumină.

B.N.F. 1966 recomandă conservarea cu azotat sau acetat fenilmercuric sau cu clorură de benzalconiu.

Soluţie oftalmică de antazolină (N. F.)

Oculoguttae antazolini

Fosfat de antazolină	0,5 g
Clorură de sodiu	0,6 g
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰	1 ml
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă fosfatul de antazolină şi clorura de sodiu în apă, se adaugă soluţia de boratfenilmercuric şi se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Este prescris uneori asociat cu azotat de nafazolină, ca în formula:

Clorhidrat de antazolină	0,5	g
Azotat de nafazolină	0,025	g
Clorură de sodiu	0,8	g
Soluţie-tampon pH 6,9 la	100	ml

În locul soluţiei-tampon se poate utiliza solventul pentru soluţie oftalmică sau soluţia de Nipagin, 0,023 şi Nipasol 0,011%.

Soluţie oftalmică cu Argirol

Oculoguttae argenti vitellinici

Vitelinat de argint	10—40	g
Clorcrezol	0,05	g
Apă la	100	g

Se suspendă vitelinatul de argint pe suprafaţa soluţiei de clorcresol în apă şi se lasă în repaus 30 de minute. Soluţia se filtrează prin vată.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

B.P.C. prevede soluţia oftalmică cu 20% Argirol.

Soluţie oftalmică de atropină (F.R. VIII)

Solutio ophthalmica atropini

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise, cu eticheta „Otravă".

Soluţia de sulfat de atropină 1% are pH-ul 5,35; prin adăugarea tamponului de borat de sodiu-acid boric se realizează un pH de 6,5—7. Soluţia este practic izotonică.

Cercetările făcute asupra soluţiilor oftalmice de atropină (389, 390, 391, 392, 393, 394) arată că în prezenţa tamponului de borat de sodiu la pH 7 sau de fosfaţi la pH 6,8, soluţiile sînt stabile şi au o acţiune optimă. În acelaşi timp se recomandă ca în soluţie să se introducă şi clorură de sodiu cînd probabil prin retrogradarea hidrolizei sulfatului de atropină acţiunea midriatică a produsului este crescută.

Dacă soluţia oftalmică este utilizată imediat, pH-ul 6,5—7,0 nu prezintă inconveniente. Dacă însă se prevede sterilizarea prin căldură, acest pH favorizează degradarea avansată a atropinei, cînd rezultă acid tropic şi tropină inactive. Astfel, prin încălzire la 120° timp de 1 oră a soluţiilor de sulfat de atropină cu pH 6,8 intervine o inactivare de 50% pe cînd la pH 5,0 aceeaşi inactivare survine numai la o încălzire de 60 de ore. Încălzirea la 100° a soluţiilor de sulfat de atropină cu pH 6,5 este posibilă fără inactivare însemnată, numai dacă acest pH nu creşte în

Scanned with OKEN Scanner

cursul sterilizării, ca urmare a cedării alcalinității din sticlă. În recipientele alcaline survin modificări chiar la temperatura obișnuită.

Soluțiile sterile au o perioadă de înjumătățire la 25° la pH 6,8 de 2 ani.

Prescripții de soluții oftalmice cu sulfat de atropină

	I	II	III	IV	V
	g	g	g	g	g
Sulfat de atropină	1,0	1,0	1,0	0,5—2,0	0,25
Clorură de sodiu	0,75	0,36	1,23	—	—
Fosfat monosodic anhidru	—	0,56	—	—	—
Fosfat disodic anhidru	—	0,28	—	—	—
Soluție de acid boric 3%	—	—	—	10	—
Apă conservantă la	100	—	100	—	—
Soluție de clorură de sodiu 0,9% la	—	—	—	100	100
Soluție de clorură de benzalconiu 1 :10 000 la	—	100	—	—	—
Desogen X pic.%	—	—	—	X pic.	—

Prescripții de soluții oftalmice compuse cu sulfat de atropină

	I	II	III	IV	V	VI
	g	g	g	g	g	g
Sulfat de atropină	1	0,33	0,5	0,5	1	2
Borat de sodiu	—	3,3	—	—	—	—
Clorhidrat de etilmorfină	—	—	1	1	—	—
Clorhidrat de cocaină	—	—	0,5	—	—	—
Biclorură de mercur	—	—	—	—	0,01	0,02
Apă la	100	100	100	100	100	100

Prescripții de soluție oftalmică uleioasă de atropină

Atropină bază 1 g
Ulei de ricin steril la 100 ml

În uleiul de ricin steril adus la 60—70° se dizolvă atropina-bază.

În lipsa atropinei-bază se va lua în lucru cantitatea corespunzătoare de sulfat de atropină cu 1 H_2O (1,26 g pentru 1,00 g atropină-bază).

Se dizolvă în 10 ml apă, se tratează cu 1 ml soluție 10% amoniac și 5 ml cloroform într-o pîlnie de separare. După agitare se trece soluția cloroformică prin sulfat de sodiu într-o altă pîlnie, se adaugă 10 ml apă, se agită și se separă stratul cloroformic care se aduce peste 100 ml de ulei de ricin steril. Se menține la 70° pînă ce tot cloroformul s-a evaporat și nu se mai simte mirosul de cloroform.

Soluție oftalmică de azotat de argint (F. R. VIII)

Solutio ophthalmica argenti nitrici

Se eliberează în flacoane colorate. Este o soluție izotonică.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţia de azotat de argint 1% are pH-ul 5,8—6,0; peste pH 6,3 soluţia se tulbură în timp şi precipită. Dacă este păstrată la lumină, pH-ul scade datorită descompunerii azotatului de argint.

Deşi soluţia de azotat de argint, chiar la un pH 4,5, nu este mai iritantă pentru mucoasa oculară decît o soluţie proaspăt preparată cu pH 5,8, s-a recomandat prepararea soluţiei în tampon de acetat de sodiu-acid acetic (pH 6) (395, 255), iar *ÖAB IX* prevede prepararea soluţiei oftalmice de acetat de argint care este solubil în apă în concentraţia 1%.

Prepararea în tampon de acetat (acetat de sodiu 0,5% şi acid acetic 0,1%), ca şi din acetat de argint prezintă avantajul unui pH mai puţin acid, chiar la o conservare mai îndelungată (2 ani în flacon închis ferit de lumină).

Soluţia oftalmică de azotat de argint preparată la nevoie după indicaţiile farmacopeei nu prezintă inconveniente. Adăugarea în soluţia oftalmică de azotat de argint a conservanţilor borat fenilmercuric sau Nipagin M nu este raţională, deoarece însuşi azotatul de argint asigură autosterilizarea soluţiei.

Prepararea soluţiei oftalmice de azotat de argint în soluţie de acid boric cu pH 5 este recomandată de T. van de Keer (265).

Nu se va utiliza solventul pentru soluţii oftalmice cu pH-ul 6,8, deoarece are loc o precipitare şi nici tampon de fosfaţi cînd se produce precipitarea fosfatului de argint.

Soluţia se filtrează prin filtru de sticlă sinterizată dacă este cazul. După utilizare, acesta este spălat cu multă apă.

În soluţiile oftalmice de azotat de argint este recomandabil să nu se asocieze şi alte substanţe. Se întîlnesc totuşi formule în care azotatul de argint este asociat cu azotatul de pilocarpină, ca în formula :

Azotat de argint	0,10 g
Azotat de pilocarpină	0,20 g
Apă la	10 ml

Astfel, soluţia se prepară aseptic fără adaos de conservant. Cînd se asociază cu anestezici locali, Menghini recomandă tamponul B pH 6,3.

Soluţie oftalmică cu bacitracină

Oculoguttae bacitracini

Bacitracină	50 000—100 000 U.
Clorură de sodiu	0,52 g
Fosfat acid de sodiu	0,52 g
Fosfat de sodiu	1,18 g
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰	1 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă fosfaţii şi clorura de sodiu în apă, se adaugă soluţia de borat fenilmercuric, se filtrează şi sterilizează la 120°, timp de 20 minute. În soluţia răcită se dizolvă aseptic bacitracina.

Scanned with OKEN Scanner

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise. Se păstrează la rece.

Pentru conservare, unii autori utilizează cetrimidul 0,005%, arătînd că derivaţii de amoniu cuaternar, ca şi polisorbatul 80 măresc activitatea bacitracinei, în timp ce agenţii anionactivi (alcoilsulfaţii) o scad. La pH cuprins între 5,5 şi 6,5, soluţiile oftalmice izotonice se menţin în limitele activităţii timp de aproximativ 7 zile la 25°. Inactivarea totală are loc în curs de 15 luni, la 37°.

Păstrate la rece (4°), soluţiile cu pH-ul 5,5—6,5 îşi menţin 90% din activitate timp de 2 luni. Uneori se prescrie asociat cu neomicina (vezi soluţie oftalmică de neomicină).

Soluţie oftalmică de borat de sodiu

Solutio ophthalmica natrii boracici

Borat de sodiu	0,3—2,6 g
Borat fenilmercuric	0,002 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă boraxul şi boratul fenilmercuric la cald în 90 g apă, soluţia se completează la 100 ml şi se filtrează.

Lichid limpede, incolor, cu reacţie alcalină.

Soluţia se păstrează în flacoane bine închise.

Soluţia cu concentraţia 2,6% borax este izotonică.

Uneori se prescrie asociat cu acid boric sau bicarbonat de sodiu ca în formulele de mai jos:

	I	II	III	IV	V
Borat de sodiu	0,30—1 g	1,2 g	1,6 g	0,25 g	1,6 g
Bicarbonat de sodiu	0,50—2 g	—	—	—	1,6 g
Acid boric	—	3,0 g	—	1,75 g	—
Apă	100 ml	100 ml	—	100 ml	100 ml
Apă camforată	—	—	100 ml	—	—

Formula III este cunoscută sub denumirea de „Loţiune pentru ochi Williams".

Apa camforată conţine 0,10% camfor.

Formula IV este oficializată de *Cs* L_2 şi conservată cu borat fenilmercuric 0,002 g%.

Formula V este oficializată de *B.P.C.*

Sub numele de *Liquor boracis compositus* se foloseşte următoarea soluţie oftalmică:

Borat de sodiu	2 g
Acid tanic	2 g
Glicerină	15 g
Apă camforată la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie oftalmică de bromură de argint coloidală

Solutio ophthalmica argenti bromati colloidale

Bromură de argint coloidal	16 g
Apă la	100 ml

Se dispersează bromura de argint coloidală în apă sterilă.
Pentru băi oculare se utilizează soluţia 2—5%.

Soluţie oftalmică de carbacol

Solutio ophthalmica charbacoli

Clorhidrat de carbamoilcolină	0,80 g
Clorură de sodiu	0,69 g
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰	1 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă aseptic carbacolul şi clorura de sodiu în 80 g apă, se adaugă soluţie de borat fenilmercuric, se completează la 100 ml şi se filtrează.
Se păstrează în flacoane bine închise, ferit de lumină.
Soluţia este stabilă la pH neutru.

Soluţie oftalmică de ciclopentolat

Solutio ophthalmica cyclopentholati

Clorhidrat de ciclopentolat	0,5—1,0 g
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰	1 g
Soluţie-tampon borat pH 5 (Menghini) la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de ciclopentolat în 90 g soluţie-tampon, se adaugă soluţia de conservant, se completează la 100 ml cu soluţie-tampon şi se filtrează.

Soluţie oftalmică de cincocaină

Solutio ophtalmica cinchocaini

Clorhidrat de cincocaină	0,10—0,50 g
Glucoză	5 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă percaina şi glucoza în apă, timp de 20 minute, la 120°. Pentru anestezie se prepară cantitatea necesară şi se sterilizează 20 de minute, la 120°.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie oftalmică de cloramfenicol (F. R. VIII Supl. I)

Solutio ophthalmica cloramphenicoli

Se eliberează în flacoane colorate, bine închise. Limita de utilizare: 12 zile.

Cloramfenicolul este solubil în aproximativ 400 p. apă, reacţia soluţiilor saturate este neutră la turnesol, determinată la pH neutru nu trebuie să depăşească limitele de pH 4,5—7,5.

Substanţa este solubilizată în concentraţie de 0,5% în soluţia-tampon de borat de sodiu-acid boric, la pH-ul prevăzut. În soluţii neutre sau slab acide, cloramfenicolul este stabil, la pH-ul 7,3 timpul de păstrare nu trebuie să depăşească 10—12 zile. La pH 6,1 soluţia se poate încălzi timp de 15 minute, la 100°. La pH alcalin, solubilitatea cloramfenicolului este crescută, nu se recurge însă la acest intermediu, deoarece stabilitatea este scăzută, astfel la pH 9,0 soluţiile nu se pot păstra mai mult de 24 de ore, iar la pH 10,8 inactivarea este de peste 80% în 24 de ore (396, 389).

Pentru conservarea soluţiei oftalmice, clorbutanolul nu este suficient, deoarece nu are acţiune antifungică (332), de aceea în *F.R. VIII Supl. I* se recomandă conservarea cu borat fenilmercuric. Nipaginul M nu este bun conservant în concentraţii sub 0,10, iar la această concentraţie devine iritant pentru ochi.

Obişnuit, cloramfenicolul nu se asociază cu alte substanţe în soluţii oftalmice. Se întîlnesc totuşi unele asocieri ca în formulele:

Cloramfenicol	0,10 g
Vitamina B_{12}	500 γ
Soluţie de clorură de sodiu 0,9%	20 g
Cloramfenicol	0,10 g
Clorhidrat de clortetraciclină	0,10 g
Apă la	20 ml

În această din urmă formulă se realizează un mediu favorabil solubilizării cloramfenicolului, folosind soluţia oftalmică de cloramfenicol oficinal în care se dizolvă clorhidratul de clortetraciclină.

Cloramfenicol	0,20 g
Sulfat de polimixină B	250 000 U
Borat de sodiu	0,30 g
Acid boric	1,50 g
Nipagin M	0,02 g
Nipasol	0,005 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă la cald boratul de sodiu, acidul boric, cloramfenicolul, Nipaginul şi Nipasolul în apă. După răcire se dizolvă sulfatul de polimixină B şi soluţia se filtrează.

Scanned with OKEN Scanner

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Cloramfenicol	0,20 g
Sulfat de polimixină B	250 000 U
Dexametazon fosfat de sodiu (Decadron)	0,025 g
Borat de sodiu	0,30 g
Acid boric	1,50 g
Nipagin M	0,02 g
Nipasol	0,005 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă la cald boratul de sodiu, acidul boric, cloramfenicolul, Nipaginul şi Nipasolul în apă. După răcire se dizolvă decadronul şi sulfatul de polimixină B şi soluţia se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Cloramfenicolul este uneori asociat în suspensii oftalmice uleioase cu derivaţii de cortizon, ca în formulele :

Cloramfenicol	0,02 g	0,02 g
Acetat de fluorhidrocortizon	0,005 g	—
Oenantat de cortizon	—	0,05 g
Ulei vegetal la	10 ml	10 ml

În unguente oftalmice este prescris în concentraţie de 1% în baza de unguent oftalmic constituită din amestec de vaselină şi lanolină (9 :1) sau în amestec de lanolină anhidră 5 g şi vaselină 10 g.

Soluţie oftalmică de clortetraciclină (F.R. VIII Supl. I)

Solutio ophthalmica chlortetracyclini

pH 2,5 — 3,5.

Se eliberează în flacoane colorate, bine închise. Termen de utilizare : 12 zile.

Clorhidratul de clortetraciclină este solubil în 75 p. apă, dînd o soluţie cu reacţie acidă (pH 2,3 — 3,3). În prezenţa ureei, solubilitatea este crescută (377). Nesolubilizată, substanţa se poate păstra fără inactivare (la rece şi ferit de lumină) aproximativ 3 ani. La lumină se colorează. În soluţie apoasă este puţin stabilă, iar la cald se inactivează repede. Soluţiile apoase slab acide sau neutre se pot păstra la rece 10 — 12 zile, cînd inactivarea nu depăşeşte 20%.

În mediu alcalin, chiar la rece, se inactivează repede. Clorhidratul de clortetraciclină în concentraţie de 1% dă o soluţie cu $\Delta t = -0{,}108^{\circ}$ deci hipotonică ; ureea nu influenţează tonicitatea soluţiei, cu toate acestea ea este bine tolerată, confirmînd teoria după care o soluţie hipotonică este bine tolerată dacă are pH-ul acid, precum este bine tolerată o soluţie hipertonică dacă are pH-ul alcalin (soluţia de sulfatiazol sodic).

În timp soluţiile apoase de clorhidrat de clortetraciclină se tulbură datorită hidrolizei, în prezenţa ureei ele se menţin limpezi şi nu pierd

Scanned with OKEN Scanner

în curs de 14 zile mai mult de 6% din activitate. Unele prescripţii prevăd asocierea clorhidratului de clortetraciclină cu borat de sodiu şi clorură de sodiu şi cu un conservant, totul prelucrat sub formă de pulbere (sterilă în flacoane) care se dizolvă în momentul întrebuinţării.

A. H. Opari şi colab. (397) au propus o asociere de trei antibiotice: penicilină (100 000 u.), streptomicină (0,10 g) şi clorhidrat de clortetraciclină (0,10 g), care se dizolvă la nevoie în soluţie de borat de sodiu 0,05 g, clorură de sodiu 0,08 g, bromură de cetilpiridiniu 0,0002 g, apă la 10 ml.

Soluţia oftalmică este izotonică şi are pH 7,5.

Alţi autori (299, 389) propun prelucrarea soluţiei de clorhidrat de clortetraciclină la pH 6,8 — 7,9 cu borat de sodiu şi clorură de sodiu care, păstrat la rece şi ferit de lumină, ar fi stabilă pînă în 7 zile. Conservantul prevăzut în soluţia oficinală este indispensabil, deoarece soluţia fără conservant permite dezvoltarea fungilor (331). Unele soluţii specializate folosesc sulfatul de polimixină B în concentraţie de 100 000 u. %

Uneori este asociat cu cloramfenicolul, ca în formula:

Clorhidrat de clortetraciclină	0,5 g
Cloramfenicol	0,5 g
Apă la	100 ml

Pentru a se realiza o soluţie limpede, se adaugă soluţiei 0,50 g borax şi pentru izotonizare 0,50 g clorură de sodiu. Se dizolvă cloramfenicolul, boraxul şi clorura de sodiu în apă la cald, în soluţia răcită se adaugă clorhidratul de clortetraciclină şi după dizolvare soluţia oftalmică se filtrează, se adaugă conservantul (0,5 g soluţie de borat fenilmercuric 0,2%) şi dacă este necesar se completează la 100 ml cu apă.

Pentru a mări stabilitatea clorhidratului de clortetraciclină, E. Savopol şi colab. (398) recomandă asocierea carboximetilcelulozei (cu viscozitate 10 000—16 000 cP în soluţie 2%) în concentraţie de 0,4%, cînd soluţia oftalmică se menţine în limitele admise de 30 de zile (la întuneric).

Soluţie oftalmică de cocaină (Ph. Nord)

Oculoguttae cocaini

Clorhidrat de cocaină	2 g
Clorură de sodiu	0,6 g
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰	1 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă clorhidratul de cocaină şi clorura de sodiu în apă, se adaugă soluţia de borat fenilmercuric şi se filtrează.

Soluţia se menţine timp de 20 de minute, la 100°.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie oftalmică de dionină (Ph. Nord)

Oculoguttae aethyl morphini

Dionină	2 g
Edetat de sodiu	0,01 g
Clorură de sodiu	0,6 g
Apă la	100 ml
Alcool feniletilic	0,5 g

Se dizolvă dionina, edetatul de sodiu şi clorura de sodiu în apă, se adaugă alcoolul feniletilic şi se agită puternic. Soluţia se filtrează şi se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Lichid limpede, incolor sau slab gălbui, cu reacţie slab acidă şi miros slab de trandafiri.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de ezerină (F. R. VIII)

Solutio ophthalmica physostigmini

Se eliberează în flacoane colorate, bine închise, cu eticheta „Otravă".

Salicilatul de fizostigmină este solubil în 75 p. apă cu reacţia slab acidă. Soluţia 0,5% are pH 5,8. Soluţiile preparate fără adaos se pot păstra aproximativ 7 zile.

La pH 6,0 în tampon de borat sau de fosfat, hidrolizarea are loc în cîteva ore. La pH 5,0, în prezenţa acidului boric, stabilitatea este mult crescută. Soluţiile de salicilat de fizostigmină se colorează, sub influenţa aerului şi a luminii, în galben, apoi în roşu, datorită unor procese de hidroliză şi oxidare. Apariţia iniţială a coloraţiei galbene sau roz nu este o indicaţie a inactivării, deoarece chiar urme din substanţa hidrolizată şi oxidată colorează soluţia. Cînd coloraţia a devenit roşie se poate conta pe o inactivare mai avansată. Inactivarea este dependentă de pH şi temperatură. La 25°, timpul de înjumătăţire la pH 6,8 este de aproximativ 6 luni, iar la pH 5, de cîţiva ani. Prin încălzire la 120°, la soluţii cu pH-ul 6,8, timpul de înjumătăţire este de 15 minute, iar la soluţii cu pH 5,0 de 1 oră (255, 392, 250).

Pentru a evita coloraţia soluţiilor, s-a experimentat prepararea în prezenţa pirisulfitului de sodiu sau a formaldehidsulfoxilatului de sodiu (rongalită). Prin acest procedeu nu se poate evita procesul de hidroliză la ezerolină şi metilamină (sau metilcarbamidă) incolore şi inactive, ci numai oxidarea ezerolinei formate, la rubrezerină, astfel încît este preferabil să se lucreze în lipsa antioxidanţilor, coloraţia soluţiei atrăgînd atenţia asupra descompunerii survenite.

Trebuie precizat că uneori soluţiile sînt colorate slab gălbui sau roz chiar de la preparare, întrucît salicilatul de fizostigmină se colorează şi ca atare, nesolubilizat, dacă nu a fost păstrat la întuneric.

Scanned with OKEN Scanner

O oarecare stabilizare se realizează în prezenţa citratului bisodic (2%) şi a pirosulfitului de sodiu (0,1%), cînd soluţia are pH 4,9—5,2 şi se menţine incoloră timp de 6 luni (265).

Menghini prevede folosirea tamponului P (pH 6,05) constituit din fosfat monosodic $2H_2O$ 20,4‰ şi fosfat bisodic anhidru 3,7‰.

Soluţia oftalmică de salicilat de fizostigmină se poate prepara direct cu soluţia de acid boric (1,9%) izotonică, cu pH 5,0.

Hind şi Goyan (245) recomandă soluţia 2,2% acid boric şi adaos de 0,1% bisulfit de sodiu.

Nu se pot folosi pentru conservare derivaţi de amoniu cuaternari (clorură de benzalconiu), deoarece apar precipitate.

Uneori se prescriu asociate, salicilatul de fizostigmină cu azotatul de pilocarpină; în acest caz, Menghini recomandă folosirea soluţiei tampon P (pH 6,05).

Uneori se prescrie soluţie oftalmică uleioasă cînd se foloseşte orice ulei vegetal comestibil sau preferabil uleiul de ricin. Obişnuit se prescriu concentraţii de 0,5 — 1%. Se dizolvă ezerina-bază la 60° în ulei vegetal sterilizat la 140 — 160°.

Soluţie oftalmică de fluoresceină (Ph. Nord)

Oculoguttae fluoresceini

Fluoresceină sodică	1	g
Clorură de sodiu	0,6	g
Soluţie de borat fenil-mercuric 2‰	0,5	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă fluoresceina sodică şi clorura de sodiu în apă, se adaugă soluţia de borat fenilmercuric şi se filtrează. Soluţia se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Lichid limpede, portocaliu-brun, cu fluorescenţă verde, care în transparenţă apare roşu-violaceu, cu reacţie slab alcalină.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Ph. D. prevede acelaşi preparat, sub denumirea *Diagnosticum fluoresceini*, iar *U.S.P.* prevede soluţia 2% şi admite prezenţa bicarbonatului de sodiu în concentraţie de 3%.

Soluţie oftalmică de gelatină

Oculaguttae gelatini

Gelatină	0,7	g
Clorură de sodiu	0,86	g
Clorură de potasiu	0,03	g
Clorură de calciu	0,024	g
Nipagin	0,1	g
Apă la	100	ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă gelatina într-o porţiune de apă şi apoi se adaugă clorura de sodiu, clorura de potasiu şi clorura de calciu.

Se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

În altă porţiune de apă se dizolvă la cald Nipaginul. După răcire se reunesc cele două soluţii şi se filtrează.

Un preparat asemănător, denumit *lacrimi artificiale*, are următoarea formulă :

Gelatină	0,5	g
Clorbutanol	0,5	g
Clorură de sodiu	0,90	g
Clorură de potasiu	0,25	g
Clorură de calciu	0,046	g
Glucoză	0,1	g
Bicarbonat de sodiu	0,02	g
Apă la	100	ml

Se îmbibă gelatina tăiată mărunt cu 96 ml apă şi se încălzeşte pînă la dizolvarea gelatinei. Apoi se adaugă clorura de sodiu, clorura de potasiu, clorura de calciu şi glucoza, se aduce la 100 ml cu apă şi se filtrează.

Soluţia se sterilizează 30 de minute la 100° şi după răcire se adaugă bicarbonatul de sodiu şi clorbutanolul fin pulverizat.

Se eliberează în flacoane sterilizate de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de homatropină (Ph. Nord)

Oculoguttae homatropini

Bromhidrat de homatropină	1	g
Acid boric	1,55	g
Alcool feniletilic	0,5	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă la cald acidul boric în apa sterilizată, se adaugă bromhidratul de homatropină şi alcoolul feniletilic şi se agită puternic ; soluţia se filtrează şi se autoclavează.

Lichid limpede, incolor, cu reacţie slab acidă şi miros slab de trandafir.

Se livrează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

F. Ital. prevede soluţia oftalmică de bromhidrat de homatropină 2% izotonizată cu clorură de sodiu.

Bromhidrat de homatropină	2	g
Clorură de sodiu	0,57	g
Apă la	100	ml

U.S.P. prevede pentru această soluţie oftalmică două concentraţii: 2 şi 5%, fără a preciza compoziţia vehiculului.

Scanned with OKEN Scanner

O soluţie oftalmică izotonică tamponată se poate prepara după următoarea formulă :

Bromhidrat de homatropină	2	g
Fosfat disodic anhidru	0,1	g
Fosfat monosodic anhidru	0,5	g
Clorură de benzalconiu	0,01	g
Clorură de sodiu	0,31	g
Edetat sodic	0,01	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă fosfaţii, clorura şi edetatul de sodiu în apă. Se adaugă clorura de benzalconiu şi bromhidratul de homatropină şi după dizolvare se filtrează.

Soluţie limpede, incoloră, care spumifică la agitare.

Soluţie oftalmică de nafazolină

Oculoguttae naphazolini

Clorhidrat de nafazolină	0,025	g
Acid boric	1,2	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă la cald acidul boric în apă, după răcire se dizolvă clorhidratul de nafazolină şi soluţia se filtrează.

Se lucrează aseptic.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de nafazolină şi propionat de sodiu

Oculoguttae naphazolini et natrii propionati

Clorhidrat de nafazolină	0,05	g
Acid boric	1,2	g
Borat de sodiu	0,1	g
Propionat de sodiu	1	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă la cald acidul boric şi boratul de sodiu în apă, după răcire se dizolvă clorhidratul de nafazolină şi propionatul de sodiu şi soluţia se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de neomicină şi bacitracină (Ph. Nord)

Oculoguttae topicini

Sulfat de neomicină	0,5	g
Bacitracină	1	g
Clorură de sodiu	0,8	g
Apă la	100	ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă sulfatul de neomicină, bacitracina şi clorura de sodiu în apă sterilă, lucrîndu-se aseptic.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Termen de utilizare : 14 zile, păstrat la rece şi întuneric.

Soluţie oftalmică de neostigmină

Oculoguttae neostigmini bromidi

Bromură de neostigmină	3 g
Acid boric	1 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă la cald acidul boric în apă, se adaugă bromura de neostigmină şi, după solubilizare, soluţia se filtrează şi se sterilizează la 120°, timp de 20 de minute, cînd se prepară într-o singură doză.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de nitrofural (Ph. Nord)

Solutio ophthalmica nitrofurali

Nitrofural (nitrofuran)	0,015 g
Clorură de sodiu	0,9 g
Soluţie de borat fenilmercuric 2‰	0,5 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă la cald nitrofuralul şi clorura de sodiu în apă sterilă, se adaugă soluţia de borat fenilmercuric şi se filtrează. Soluţia se sterilizează timp de 20 de minute, la 120°.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de oxicianură de mercur (Ph. Nord)

Oculoguttae hydrargyri oxycyanidi

Oxicianură de mercur	0,015 g
Azotat de potasiu	0,6 g
Apă la	100 ml

Se dizolvă la cald oxicianura de mercur şi azotatul de potasiu în apă sterilă. Soluţia se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de oxitetraciclină

Oculoguttae oxytetracyclini

Clorhidrat de oxitetraciclină	0,5 g
Clorură de sodiu	0,12 g
Borat de sodiu	0,5 g
Apă la	100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă boratul de sodiu şi clorura de sodiu în apă la cald. În soluţia răcită se dizolvă clorhidratul de oxitetraciclină şi soluţia se filtrează.

Se filtrează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Termen de utilizare : 2 zile.

Soluţie oftalmică de penicilină

Oculoguttae penicilini

Benzilpenicilină sodică sau potasică	250 000	U.
Apă la	100	ml
Citrat trisodic	0,5	g

Se dizolvă benzilpenicilina în soluţie apoasă de citrat de sodiu şi se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Se poate adăuga 1 ml soluţie borat fenilmercuric 2 ‰, pentru a se evita infectarea soluţiilor oftalmice cu *Pseudomonas aeruginosa*. Se păstrează la rece timp de 4—5 zile.

Soluţie oftalmică de pilocarpină (F. R. VIII)

Solutio ophthalmica pilocarpini

pH 4,0 — 4,4

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise, cu eticheta „Otravă".

În farmacopee este prevăzut atît clorhidratul, cît şi azotatul de pilocarpină. Clorhidratul este higroscopic şi după unii autori (250) mai iritant pentru mucoasa oculară. Din acest motiv este preferat azotatul la prelucrarea soluţiilor oftalmice. Sărurile pot fi înlocuite, la nevoie, una cu cealaltă, ţinînd seama că azotatul conţine 76,76 % pilocarpină-bază ; iar clorhidratul 85,10 % (deci la 1 g azotat de pilocarpină corespunde 0,9 g clorhidrat, iar la 1 g clorhidrat de pilocarpină corespunde 1,11 g azotat).

Azotatul de pilocarpină este solubil 1 : 4 în apă cu reacţie acidă. Soluţia 1 % are pH aproximativ 4,8. În concentraţia prevăzută în farmacopee, soluţia oftalmică este izotonică. Atît azotatul, cît şi clorhidratul sînt stabili la autoclavare 20 de minute, la 120°.

Pentru soluţiile de clorhidrat de pilocarpină se recomandă de unii autori tamponul Menghini P (pH 6,85) cu merfen 1 : 100 000 sau cu clorură de benzalconiu 1 : 200 000, iar pentru soluţia de azotat de pilocarpină tamponul P (pH 6,85) cu merfen 1 : 100 000, pe considerentul că pilocarpina-bază este eliberată parţial la acest pH şi fiind solubilă în apă nu precipită. Acest procedeu este aplicabil cînd soluţia se foloseşte în timp de cîteva zile, deoarece pH-ul nu este favorabil stabilităţii pilocarpinei care poate trece în acid pilocarpinic inactiv.

În soluţiile netamponate la pH 4—4,4 nu survin inactivări nici în 3 luni, în timp ce în soluţiile cu pH-ul 6,8 se poate conta pe o inactivare

Scanned with OKEN Scanner

de aproximativ 10% în 30 de zile (la rece) şi peste 20% dacă soluţia se păstrează la temperatura camerei sau mai ridicată (239, 255 395, 250).

Prescripţii de soluţii oftalmice cu azotat de pilocarpină

Azotatul de pilocarpină este asociat în diferite formule de soluţii oftalmice, cum sînt :

	I	II	III
Azotat de pilocarpină	0,40 g	0,40 g	0,40 g
Vitamina B_1 forte	1 fiolă	—	—
Trifosfaden	2 fiole	—	—
Glucoză 33%	1 fiolă	—	—
Apă	10 ml	—	—
Glucoză 20%	—	20 ml	—
Bromură de neostigmină	—	—	0,60 g
Acid boric	—	—	0,20 g

Uneori se prescrie soluţie uleioasă de pilocarpină-bază 2,5% în ulei de ricin.

În unguente oftalmice se prescrie în concentraţie de 2% în bază din vaselină-lanolină în diferite proporţii.

Soluţie oftalmică de polimixină B

Oculoguttae polymyxini B

Sulfat de polimixină B	250 000	U.
Nipagin	0,05	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă la cald Nipaginul în apă. După răcire se dizolvă sulfatul de polimixină B şi soluţia se filtrează.

Se prepară la nevoie.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de propionat de sodiu

Oculoguttae natrii propionati

Propionat de sodiu	5 g
Soluţie de borat fenilmercuric $2‰$	1 ml
Apă la	100 ml

Se dizolvă aseptic propionatul de sodiu în apă sterilă, se adaugă soluţia de borat fenilmercuric şi soluţia obţinută se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie oftalmică de protargol (B.P.C.)

Oculoguttae argenti proteinici

Protargol	5	g
Clorcresol	0,05	g
Apă la	100	ml

Se suspendă protargolul pe suprafaţa soluţiei de clorcrezol în apă şi se lasă în repaus 30 de minute. Soluţia obţinută se filtrează prin vată. Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de rezorcinol (F. R. VIII Supl. I)

Solutio ophthalmica resorcinoli

pH 5,3—5,7.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Rezorcinolul este foarte solubil în apă, cu reacţie foarte slab acidă. Ca atare, cît şi în soluţie apoasă, rezorcinolul se oxidează la aer şi lumină, colorîndu-se. Oxidarea este mai rapidă în mediu neutru sau alcalin.

Dizolvat în prezenţa acidului boric (pH 5,0), conform indicaţiilor farmacopeei, se obţine o soluţie practic izotonică.

În literatură se recomandă folosirea tamponului de fosfat cu pH 6,05 (*ÖAB IX*) sau de citrat bisodic pH 5,5 în prezenţa pirosulfitului de sodiu care evită apariţia colorației. Se mai recomandă adăugarea de edetat disodic 0,005% sau tiouree 0,01%, pentru a evita acţiunea catalitică a urmelor de metale grele din apă (255, 399). Cînd se prescrie alături de sulfatul de zinc se recomandă tamponul B (pH 6,3) Menghini.

Pentru conservare, *ÖAB IX* prevede clorura de benzalconiu 0,02%. P. Ionescu-Stoian şi colab. (332) consideră indispensabil adaosul de conservant pentru a evita apariţia fungilor. Se constată că Nipaginul nu este suficient de activ în concentraţiile neiritante pentru ochi, de aceea recomandă boratul fenilmercuric 1 : 100 000, adoptat şi de *F. R. VIII Supl. I.*

Rezorcinolul este asociat adesea în diferite formule de soluţii oftalmice, cum sînt :

	I	II	III	IV
Rezorcinol	0,1	0,10	0,50	0,05
Clorhidrat de procaină	0,20	0,20	—	0,20
Soluţie de adrenalină 1‰	1,5	—	—	—
Vitamina B_2	—	2 fiole	1 fiolă	1 fiolă
Rutin	—	—	0,20	—
Acid salicilic	—	—	0,20	—
Acid boric	—	—	0,30	—
Glicerol	—	—	10	—
Sulfat de zinc	—	—	—	0,03
Clorhidrat de efedrină	—	—	—	0,05
Apă la	10 ml	10 ml	10 ml	20 ml

Scanned with OKEN Scanner

Soluţie oftalmică de scopolamină (Ph. Nord)

Oculoguttae scopolamini

Bromhidrat de scopolamină	0,2	g
Acid boric	1,85	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă la cald acidul boric în apă sterilă, se adaugă bromhidratul de scopolamină şi după dizolvare se filtrează şi se autoclavează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de streptomicină

Oculoguttae streptomycini

Sulfat de streptomicină	0,25	g
Clorură de sodiu	0,87	g
Nipagin	0,1	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă Nipaginul în apă la cald, după răcire în această soluţie se dizolvă sulfatul de streptomicină şi clorura de sodiu şi soluţia finală se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Termen de utilizare : 7 zile.

Soluţie oftalmică de sulfat de zinc anestezic (F. Ital.)

Oculoguttae zinci sulfurici anesthesicum

Sulfat de zinc	0,33	g
Clorhidrat de procaină	2	g
Acid boric	2,6	g
Apă la	100	ml

Se dizolvă la cald acidul boric în apă sterilă ; se adaugă sulfatul de zinc şi clorhidratul de procaină şi soluţia se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de zinc şi nafazolină

Oculoguttae zinci sulfurici et naphazolini

Sulfat de zinc	0,25	g
Clorhidrat de nafazolină	0,1	g
Metilceluloză	0,5	g
Acid boric	1,2	g
Bicarbonat de sodiu	0,01	g
Clorură de benzalconiu	0,01	g
Apă la	100	ml

Scanned with OKEN Scanner

Se dizolvă la cald acidul boric în apă; după răcire se adaugă sulfatul de zinc, clorhidratul de nafazolină, bicarbonatul de sodiu şi clorura de benzalconiu şi după dizolvare se filtrează.

Se adaugă metilceluloza şi se lasă în repaus 24 de ore la răcitor. Lichid limpede, incolor, vîscos, care la agitare spumifică.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Soluţie oftalmică de tetracaină (Ph. Nord)

Oculoguttae tetracaini

Clorhidrat de tetracaină	1	g
Clorură de sodiu	0,7	g
Soluţie de borat fenilmercuric $2^0/_{00}$	0,5	ml
Apă la	100	ml

Se dizolvă clorhidratul de tetracaină şi clorura de sodiu în apă sterilă, se adaugă soluţia de borat fenilmercuric şi se filtrează.

Se eliberează în flacoane de sticlă colorate, bine închise.

Ph. Nord prevede pentru soluţia oftalmică de tetracaină aceeaşi formulă, folosind în locul apei solventul pentru soluţii oftalmice.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. Roloff A. — *Pharm. industr.*, 1954, *16*, 408.
2. Oca P. — *Medicamenta* (*Madr.*), 1964, *16*, 16.
3. Todd J. P. — *Pharm. J.*, 1960, 53.
4. Denissov M. D. — *Pharm. J.*, 1963 (18), *3*, 27.
5. Merčetic I., Zivanovic V., Velaševič A. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1960 (12), *7*, 426.
6. Cook A. M., Saunders L. — *J. Pharm. Pharmacol.* (*suppl.*), 1962, *14*, 83.
7. Davis A. J. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1965, *22*, 90.
8. Macek T. J. — *J. pharm. Sci.*, 1963, *7*, 643.
9. Ciocănelea V. — *Farmacia* (*Buc.*), 1965, *5*, 456.
10. Wurziger J. — *Fette, Seifen, Anstrichmittel*, 1961, *6*, 423.
11. François M. Th., Germain J. — *Ann. pharm. franç.*, 1960, *18*, 776.
12. Polasek G. — *Boll. chim. farm.*, 1962, *5*, 516.
13. Riffkin C., Huber R., Keysser C. — *J. pharm. Sci.*, 1964, *53*, 891.
14. Spiegel A. J. — *J. pharm. Sci.*, 1963, *10*, 917,
15. Carleton F. J. — *Bull. Parent. Drug. Ass.*, 1967, *21*, 142.
16. Mühleman H., Gigon P. — *Pharm. Acta Helv.*, 1962, *37*, 499.
17. Johannesen B., Randiwerner S., Erichsen A. — *Medd. norsk. farm. Selsk.*, 1964, *26*, 11.
18. Wessel H. — *Pharmazie*, 1962, *2*, 107.
19. Boylan J. C. — *Bull. Parent. Drug. Ass.*, 1965, *19*, 98.
20. Johannesen B., Aslarsen B., Waaler T. — *Medd. norsk. farm. Selsk.*, 1965 (27), *5*, 65.
21. Homrowski S., Yozeb C., Kubica T. — *Acta Pol. pharm.*, 1962, *19*, 537.
22. Braun B., Kümmel H. J. — *Dtsch. Apoth. — Ztg.*, 1963, *103*, 467.
23. Mayer H., Paape W. — *Pharmazie*, 1964, *9*, 215.
24. Schmid J. — *Pharmazie*, 1960, *15*, 431.
25. Merka V., Skala E., Presak M., Melichar M., Sanda M. — *Čs. Farm.*, 1963, *12*, 411.
26. Sattler H., Gleixner K. — *Pharm. industr.*, 1965 (27), *11 a*, 769.
27. Jindra L. — *Rev. Chim.*, 1963, *1*, 39.
28. Detak J., Jindra L., Hejlek J., Janot V. — *Pharmazie*, 1965, *20*, 38.
29. Alexandrov B. S. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1962, *5*, 24.
30. Bolkovinskaia L. P., Pojorskaia A. M. — *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1961, *12*, 48.
31. Porszasz J. — *Arzneimittel-Forsch.*, 1962, *1*, 36.
32. Setnikar I. — *Boll. chim. farm.*, 1959, *98*, 386.

Scanned with OKEN Scanner